

Tartu Ülikool
PeremeditSiini ja rahvatervishoiu instituut

DOWNI SÜNDROOMI LEVIMUS JA REGISTREERIMINE
EESTIS

Magistritöö rahvatervishoius

Liina Lokko

Juhendajad: Tiia Reimand, PhD, Tartu Ülikool, bio- ja siirdemeditSiini instituut, dotsent; Tartu Ülikool, kliinilise meditsiini instituut, teadur; SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Ühendlabori geneetikakeskus, meditsiinigeneetik

Katrin Lang, PhD, Tartu Ülikool, peremeditSiini ja rahvatervishoiu instituut, dotsent

Tartu 2016

Magistritöö tehti Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudis ning

Tartu Ülikooli rahvatervishoiu magistritööde kaitsmiskomisjon otsustas 26.05.2016 lubada väitekirja terviseteaduse magistrikraadi kaitsmisele.

Retsensent: Katrin Õunap, PhD, SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Ühendlabori geneetikakeskus, juhataja

Kaitsmine: 08.06.2016

SISUKORD

KASUTATUD LÜHENDID	5
LÜHIKOKKUVÕTE	6
1. SISSEJUHATUS	7
2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE.....	9
2.1. Mõisted	9
2.2. Downi sündroom	11
2.3. Downi sündroomi riskitegurid.....	13
2.4. Epidemioloogia.....	14
2.5. Downi sündroomi sünnieelne diagnostika ja selle korraldus Eestis.....	15
2.6. Sõeluuringud.....	16
2.6.1. Sõeluuringutega hõlmatus ja tulemused	17
2.6.2. Testi avastamise määr.....	19
2.7. Kromosoomhäirete diagnoosimise invasiivsed meetodid ja tulemused	19
2.8. Sünnieelse diagnostika eetilised põhimõtted	21
2.9. DS andmete süstemaatiline kogumine ja kasutamine.....	22
2.10. Andmete kvaliteedi hindamine.....	23
3. EESMÄRGID.....	25
4. MATERJAL JA METOODIKA.....	26
4.1. Algandmete kogumine.....	26
4.1.1. Aastatel 2000–2014 DS sünnieelselt diagnoositud andmete kogumine	27
4.1.2. 2000–2014 DS sünnieelsete juhude andmebaasi kirjade ühtlustamise protsess	29
4.1.3. Aastatel 2000–2014 DS sündinud laste andmete kogumine	29
4.1.4. 2000–2014 DS sündinud juhtude andmebaasi kirjade ühtlustamise protsess	32
4.1.5. Andmebaasi algandmete puudused	32
4.2. Andmeanalüüs	33
4.3. Töö eetilised aspektid	34
5. TULEMUSED	35

5.1. Andmebaaside loomine.....	35
5.1.1. 2000–2014 Eesti tsütogeneetiliselt tõestatud DS SE juhtude andmebaas.....	35
5.1.2. DS sündinud juhtude andmebaas 2000-2014.....	36
5.2. DS levimus Eestis aastatel 2000–2014	38
5.3. Võrdlus DS riikliku statistikaga TAI ja WHO andmebaasis olevate Eesti andmetega	43
6. ARUTELU	46
6.1. DS tsütogeneetiliselt tõestatud juhtude andmebaas 2000–2014	46
6.2. DS levimus Eestis aastatel 2000–2014	48
6.3. Võrdlus DS riikliku statistikaga TAI ja WHO andmebaasis olevate Eesti andmetega	49
7. JÄRELDUSED JA ETTEPANEKUD	52
8. KASUTATUD KIRJANDUS	53
TÄNUAVALDUS	58
CURRICULUM VITAE	59

KASUTATUD LÜHENDID

AC	geneetiline amniotsentees
AFP	α -fetoproteiin
CC	kordotsentees
DR	testi avastamismäär <i>detection rate</i>
DS	Downi sündroom
SE	sünnieelne
DS SE	sünnieelselt tõestatud Downi sündroomi juht
EUROCAT	<i>European Surveillance of Congenital Anomalies</i>
EHK	Eesti Haigekassa
FPR	false positive rate
hCG	koorion-gonadotropiin
KB	koorionbiopsia
Nova Vita	AS Nova Vita Kliinik
NT	<i>nuchal translucency</i>
OR	<i>Odds Ratio</i> šansisuhe
RHK10	Rahvusvaheline Haiguste Klassifikatsioon 10
TAI	Tervise Arengu Instituut
TÜK GK Tartu	SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Ühendlabori Geneetikakeskus
TÜK GK Tallinn	SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Ühendlabori Geneetikakeskuse Tallinna filiaal
UH	ultraheli
uE3	konjugeerimata östriool
WHO	Maailma Terviseorganisatsioon (<i>World Health Organization</i>)

LÜHIKOKKUVÕTE

Käesolevas magistritöös uuriti Downi sündroomi (DS) levimust ja registreerimist Eestis aastatel 2000–2014. Töö eesmärk oli leida võimalikult täielik ja täpne info tsütogeneetilisel tõestatud DS juhtudest ja luua DS andmebaas, kogudes kokku ja ühtlustades erinevate andmeallikate andmed sünnieelselt diagnoositud ja sündinud juhtude kohta (1), analüüsida DS levimust (2), võrrelda saadud tulemusi riiklikult esitatud DS statistikaga Tervise Arengu Instituudi (TAI) ja Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) andmebaasis olevate Eesti andmetega (3).

Andmete kogumiseks töötati läbi ja süstematiseeriti samade tunnuste alusel SA TÜ Kliinikumi ühendlabori geneetikakeskuse (TÜK GK Tartu), TÜK GK Tallinna filiaali ja AS Nova Vita Kliiniku (Nova Vita) elektroonilised ja paberkandjal andmed DS juhtude kohta.

Töö tulemusena valmis isikupõhine andmebaas aastatel 2000–2014 sünnieelselt (DS SE) ja sünnijärgselt tsütogeneetilisel tõestatud DS juhtudest. Andmebaasi kirjade põhjal järeldati, et aastatel 2000–2014 on tsütogeneetilisel tõestatud 345 DS SE juhtu ning 160 DS lapse sünd. Andmebaasides kattuvate juhtude eemaldamise järel läbi viidud DS levimuse uuringu tulemusel leiti, et aastatel 2000–2014 oli DS üldlevimus Eestis 23,4 (95% UI 21,4–25,5) juhtu 10 000 elussünni kohta. 1990–2003 aastatel oli DS sündide levimus Eestis 11,7 juhtu 10 000 sünni kohta, aastatel 2000–2014 on see 7,4 (95% UI 6,3–8,7) juhtu 10 000 sünni kohta. Võib arvata, et sünnieelne diagnostika ja sõeluuringute parem kättesaadavus on mõjutanud DS laste sündide arvu, sest sünnieelselt diagnoositud juhtude ja sündinud juhtude sageduse vahel on statistiliselt oluline seos. Aastatel 2000–2014 esines DS regulaarset trisoomiat 94,6% juhtudest, mosaiikset vormi 2,2% juhtudest ning translokatsiooni esines 3,2% juhtudest.

Võrreldes loodud andmebaasi tulemusi TAI ja WHO andmetega selgus, et mõlemates andmebaasides olevad andmed on ebatäpsed ja erinevad enamike aastate lõikes.

Käesoleva töö tulemused näitasid, et ilma isikutunnusteta andmete kogumisel võib ilmned olulisi eksimusi ja riiklikesse ning rahvusvahelistesse registritesse võivad jõuda ebatäpsed andmed. Käesoleva töö andmete põhjal võiks parandada TAI ja WHO statistika andmed vastavalt uuringu tulemustele. Kuna DS mõjutab oluliselt nii isiku kui tema perekonna elukvaliteeti, siis on oluline leida võimalus, et linkida DS laste isikukoodid sünniregistri andmetega, analüüsida DS laste sotsiaaldemograafilist tausta ja terviseseisundit sünni hetkel ning planeerida tõenduspõhiseid sekkumisi elukvaliteedi tõstmiseks.

1. SISSEJUHATUS

Downi sündroom (DS) on kõige sagedasem kromosoomhaigus, mis põhjustab vaimse arengu mahajäämust. Oma nime on sündroom saanud inglise arstilt John Langdon Haydon Downi järgi, kes esimesena kirjeldas sarnaste kliiniliste tunnustega patsiente aastal 1862. Lejeune koos kaasautoritega leidis aastal 1959, et DS on põhjustatud 21. kromosoomi trisoomiast (kariotüübid 47,XX,+21 või 47,XY,+21) (1).

WHO andmetel on keskmine DS sündinud juhtude arv 10–11 juhu vahel 10 000 sünni kohta. Igal aastal sünnib maailmas umbes 3000–5000 DS last ning arvatakse, et näiteks Ameerika Ühendriikides on 250 000 peret, kus vähemalt ühel pereliikmel on diagnoositud DS (2). Eestis on peetud iga-aastast arvestust uute juhtude kohta, kuid puudub info DS isikute ja nende perede sotsiaaldemograafilise tausta kohta. Kogutud info on puudulik, ebaühtlane ja ei võimalda läbi viia uuringuid, mis aitaksid hinnata elukvaliteeti, hariduse ja tervishoiuteenuste kasutamise praktikat ja kulusid, elulemust jm.

2007. aastal toimunud Ameerika Ühendriikide haiguste kontrolli ja preventsiiooni keskuse (*Centers for Disease Control*) ja riikliku DS ühingu (*National Down Syndrome Society*) rahastatud kohtumisel “*Setting a Public Health Research Agenda for Down Syndrome*”, deklareeriti rahvatervishoiu prioriteetseteks valdkondadeks muuhulgas ka DS levimuse uurimine, põhjuste hindamine ning ebavõrdsust põhjustavate seisundite mõistmine (3). Publikatsioonid kajastavad, et oodatakse paremaid kirjeldusi DS isikute kognitiivsetest, keelelistest ja käitumuslikes võimetest (3). Samuti peetakse prioriteediks selliste rahvatervise strateegiate arendamist, mis hoiaksid vanematele ja tervishoiuspetsialistile antava teabe päevakohase (3).

Nii Ameerikas kui Euroopas on olemas registrid kaasasündinud arenguanomaaliate ja kromosoomhaiguste kohta info talletamiseks, kuhu kogutakse andmed ka DS levimuse ja terviseprobleemide kohta. Euroopas kogub kaasasündinud arenguanomaaliate kohta informatsiooni Euroopa arenguanomaalia järelevalve organisatsioon EUROCAT, mis on WHO koostööplatvorm populatsioonipõhistest registritest epidemioloogilise ülevaate saamiseks (4).

DS isikute kohta kogutavate andmete kvaliteet ja nende põhjal tehtavad uuringud on kindlasti erinevates riikides erinevad ning uuringute tulemused ei pruugi olla riigiti ülekantavad. Eestis ei ole süstemaatiliselt senini andmeid kogutud, sest selleks ei ole olnud piisavalt inim- ja raharessurssi. DS epidemioloogiline uuring on Eestis varasemalt läbi viidud 1990–2003 (5), kuid hiljem süstemaatiliselt andmeid kogutud ei ole.

Käesolevas magistritöös kirjeldatakse aastatel 2000–2014 Eestis sünnieelselt diagnoositud ja sündinud DS juhtude andmete rutiinset kogumist – analüüsitakse kuidas olid andmed kogutud ja süstematiseeritud enne käesolevat tööd ja andmete täiendamise protsessi antud töö raames. Saadud andmete põhjal kirjeldatakse DS epidemioloogiat Eestis ning võrreldakse tulemusi samadel aastatel riiklikult kogutud statistikaga.

Kogutud ja süstematiseeritud andmete põhjal on võimalik hiljem läbi viia uuringuid, mis käsitlevad DS isikute ja nende perede sotsiaaldemograafilist profiili, elukvaliteeti, haridus- ja tervishoiuteenuste kulusid, elulemust jm.

2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

2.1. Mõisted

Amniotsentees-	rasedale amniovedeliku saamiseks tehtav invasiivne protseduur (33).
Avastamismäär (<i>detection rate DR</i>)	kromosoomihaigusega loodete protsent, mis on avastatud mingit sõeluuringut kasutades (33).
Downi sündroom-	21. kromosoomi trisoomiast tingitud arenguhäire (33).
Edwardsi sündroom-	18. kromosoomi trisoomiast tingitud arenguhäire (33).
Invasiivne sünnieelne diagnostika-	lootel esinevate haiguste diagnostika, mille korral on diagnoosimiseks vajalik materjal saadud invasiivsel ehk loote keskkonda sissetungival meetodil (33).
Karüotüüp-	indiviidi ja liigi kromosoomistiku iseloomustus: kromosoomide arv, suuruse ja kuju variandid, väljendatakse kromosoomide koostise valemiga. Näiteks 47,XX,+21 tähistab tüdruk 21 kromosoomi trisoomiat (33).
Koorionbiopsia-	invasiivne protseduur loote koorioni rakkude võtmiseks, et uurida loote geneetilist materjali (33).
Kordotsentees-	invasiivne protseduur, mille käigus punkteeritakse nabaväti loote vereanalüüsi võtmiseks (33).
Kromosoomhaigus-	kromosoomide ebanormaalne struktuur või nende arvu muutus rakus (33).
Mosaiiksus-	kudede erinev kromosoomistik (33).
Mitteinvasiivne meetod-NT (<i>nuchal translucency</i>)-	mitte sissetungiv meetod (33). kuklapiirkonna läbikumavus. 10–14 rasedusnädalal koguneb kõigil loodetel kuklapiirkonna naha alla mõningal määral vedelikku, mille hulka ultraheliuuringul mõõdetakse (33).
Patau sündroom-	13. kromosoomi trisoomiast tingitud arenguhäire (33).
Regulaarne trisoomia-	kõikides rakkudes esineb lisakromosoom (33).

Sõeluuring-	test, mille eesmärk on välja selgitada riskirühm, kellel on suurenenud risk sünnitada kromosoomhaiguse või kaasasündinud väärarenguga last (33).
Sünnieelne diagnostika-	loote geneetiliste haiguste hindamiseks tehtavad uuringud ehk testid (33).
Translokatsioon-	kromosoomi paiknemine teise kromosoomi küljes (33).
Trisoomia-	ühe liigse kromosoomi esinemine (33).
Valepositiivsuse määr (<i>false positive rate FPR</i>)-	positiivsete sõeluuringute protsent, mil loote kromosoomianalüüsil leiti normaalne loote kariotüüp (33).
I trimestri kombineeritud sõeluuring-	raseduse I trimestri sõeluuring, mille puhul saadakse riskihinnang loote kromosoomhaigusele (33).
I ja II trimestri integreeritud sõeluuring-	erinevate trimestrite summaarne sõeluuring, mis saadakse I ja II trimestri sõeluuringute tulemuste liitmisel (33).

2.2. Downi sündroom

Downi sündroom (DS) on enamlevinud kromosoomhaigus, mis põhjustab vaimse arengu mahajäämust. Downi sündroomi põhjuseks on 21. kromosoomi trisoomia. Eristatakse kolme võimalikku lisa 21. kromosoomi esinemist:

- regulaarne trisoomia: kõikides rakkudes esineb lisakromosoom, märgitakse 47,XX,+21 (naissoost) või 47,XY,+21 (meessoost) (1). Rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni (RHK10) järgi tähistatakse diagnoosi lühendiga Q90.0 (6).

- Mosaiikne vorm: mõnedes rakkudes esineb trisoomiat, mõnedes on kromosoomide arv normaalne, märgitakse näiteks: 47,XX,+21(50%)/46,XX(50%) (7), RHK10 kood Q90.1 (6).

- Translokatsioon: lisakromosoom paikneb teise kromosoomi küljes, märgitakse näiteks: 46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21 (8), RHK10 kood Q90.2 (6).

Kõige levinum on regulaarne trisoomia, mida esineb 90–95% patsientidest (9). Translokatsioonide esinemissagedus on 3,5–6,6% ning mosaiikse kariotüübi esinemissageduseks on leitud 0,7–2,7% (10).

Downi sündroomiga isikutele on kirjeldatud mitmesuguseid arenguanomaaliaid ja haigusi, milledest olulisemat tähelepanu pälvivad kaasasündinud südamerikked ja seedetrakti väärarengud. Haigustest esineb neil üldrahvastikuga võrreldes sagedamini ka näiteks tsöliaakiat, hüpotüreoot, nägemisprobleeme ja kuulmislangust (11). DS isikutele on iseloomulikud mõningad kaalukamad iseloomulikud tunnused, mis on välja toodud tabelis 1. Näiteks mongoloidne silmade lõige, lihashüpotoonia, sandaalivagu, kõrge suulagi, väiksed, düsmorfsed kõrvad ja lühike kael. Vähemkaalukad tunnused on suur keel, lame näoprofiil, silmanurgakurd e. *epichantus*, neijasõrme vagu peopesas (“ahvivagu”), madal, lame ninajoon ja väike suu (12–15).

Tabel 1. DS isikule omased tunnused (12–15)

DS –le omased tunnused	
Kõige kaalukamad DS tunnused	mongoloidne silmade lõige lihashüpotoonia sandaalivagu kõrge suulagi väiksed, düsmorfsed kõrvad lühike kael
Kaalukad ja eristuvad tunnused	suur keel lame näoprofiil silmanurgakurd (<i>epicanthus</i>) neljasõrme vagu peopesas (“ahvivagu”) madal, lame ninajoon väike suu

DS isikute mediaanvanus on viimastel aastakümnetel oluliselt tõusnud – näiteks Ameerika Ühendriikides on 25 aasta jooksul (1883–1997) tõusnud mediaanvanus 25 eluaastalt 49 eluaastani (15). Esimese kümne eluaasta elulemus on tõusnud kuni 95% ning enam kui 60% DS isikute oodatav eluiga on pikem kui 50 aastat (16–18). Suremusnäitajate langus on peamiselt seotud varase südamehaiguste ja seedetrakti väärearengute kirurgilise sekkumisega (19).

Kuna DS laste eluiga on oluliselt tõusnud, siis on DS isikute populatsioon oodatavalt pidevalt kasvanud. Preventiivsed tervishoiuprogrammid neile lastele aitavad parandada nende üldist võimekust ja elukvaliteeti, seetõttu on vajalik hoida meditsiinilised juhendid pidevalt ajakohased (15).

Paljude kaasnevate haiguste ja probleemide tõttu vajavad DS isikud meditsiinilist jälgimist ja uuringuid enam kui ülejäänud rahvastik (11, 14, 20). Erinevate autorite tööd on näidanud, et DS isikuid pole nende põhidiagnoosi tõttu sageli piisavalt põhjalikult jälgitud (21). Sellele viitab ka 2006. aastal Eestis uuritud DS isikute väärearendite ja kaasnevate haiguste väiksem sagedus kui teistel autoritel (14). Eesti Arstis 2006. aastal avaldatud DS isikute meditsiinilise käsitlemise juhend on koostatud varasemalt publitseeritud teaduskirjanduse alusel, eesmärgiga anda suuniseid perearstidele ja teistele spetsialistidele ning parandada seega Eestis elavatele DS isikutele pakutavat meditsiinilist abi (14).

2.3. Downi sündroomi riskitegurid

Varem on uuritud erinevaid riskitegureid, mis võiksid DS rasedust põhjustada – nii ema kui isa vanuse, erinevate haiguste, käitumisharjumuste, eelnevate sünnituste kui ka geneetiliste soodumuste mõju (22–29). Siiani on ainus kindel riskitegur Downi sündroomiga lapse sünniks ema vanus, mida demonstreeris juba 1933. aastal Penrose (22). Tabelis 2 on toodud sagedasemad riskifaktorid, mida on uuritud läbi aegade:

- Ema kilpnäärmehaiguste ja DS seose puhul läbiviidud uuringu tulemusel leiti, et DS laste emadel esines 3,76 korda rohkem kilpnäärmehaiguseid kui võrdlusgrupi emadel (23)
- Emapoolsete vanavanemate vanuse seose hindamisel võrdlusgrupiga leiti seos emapoolse vanaema vanusel, kuid mitte vanaisa vanusel (24).
- Ema suitsetamise ja DS seose hindamise uuringus oli OR 0,9 (95% UI 0,9–1,1) (25). Sünnituste arvu DS vahelise seose hindamisel on leitud, et esiklapse puhul on risk statistiliselt oluliselt väiksem OR 0,9 (95% UI 0,8–1,0) ning 5+ sünnituste arvu puhul tõuseb risk DS lapsele OR 1,4 (95% UI 1,2–1,6) (26).
- Ema suitsetamise ja DS seost hinnates on saadud OR 1,0 (95% UI 0,8–1,4) (27).
- Isade vanuse uuringus selgus, et statistilist seost isade vanuse ja DS vahel ei ole OR 1,1 (95%UI 0,8–1,5), kuid autorid peavad oluliseks märkida, et isade vanus on analoogselt emade vanusega tõusnud ja seetõttu oletatakse siiski vanuse mõju tõusu (28).
- Uuemates teadustöodes on uuritud emade foolhappe geneetilise polümorfismi mõju ning 2013 avaldatud metaanalüüsi tulemusel on leitud OR 1,2 (95% UI 1,2–1,4). Töö autorid peavad oluliseks märkida, et tulemuste kinnitamiseks tuleks läbi viia lisauuringuid, et välistada segavate tegurite mõju (29).

Tabel 2. DS riskitegurite uuringute näited

Riskifaktor	Tulemus	Aasta	Autor
Ema vanus	Seos leitud	1933	Penrose “ <i>The relative effect of paternal and maternal age in Mongolism</i> ” (22).
Ema kilpnäärme-haigused	Seos leitud, vajab lisauuringuid, et välistada nihkeid.	1972	McDonald “ <i>Thyroid disease and other maternal factors in mongolism</i> ” (23).
Emapoolsete vanavanemate vanus	Seos leitud	1984	Aagesen, Grinsted, Mikkelsen “ <i>Advanced grandmaternal age on the mother’s side – a risk of giving rise to trisomy 21</i> ” (24).
Varane rasedusaegne suitsetamine	Seost ei leitud	1997	Kallen “ <i>Down syndrome and maternal smoking in early pregnancy</i> ” (25).
Sünnituste arvu ja DS vaheline seos	Seos leitud	1997	Kallen “ <i>Parity and Down Syndrome</i> ” (26).
Raseduseelne suitsetamine ja kohvi liigtarbimine	Seost ei leitud	2000	Torfs, Christianson “ <i>Effect of maternal smoking and coffee consumption on the risk of having a recognized Down syndrome pregnancy</i> ” (27).
Isade vanus	Statistiliselt olulist seost ei leitud, kuid oletatav seos on leitud.	2009	De Souza, Alberman, Morris “ <i>Down Syndrome and paternal age, a new analysis of case-control data collected in the 1960s</i> ” (28).
Emade foolhappe geneetiline polümorfism	Seos leitud, vajab lisauuringuid, et välistada segavad tegurid.	2013	Yang , Gong, Lin, et al. „ <i>Maternal gene polymorphism involved in folate metabolism and the risk of having Down Syndrome offspring: a metaanalysis</i> ” (29).

2.4. Epidemioloogia

Aastatel 1990–2009 oli EUROCAT andmebaasi uuringu põhjal Euroopas sünnieelselt diagnoositud (DS SE) ja DS elussündide levimus kokku 22,0 ning ainult elussündide levimus 11,2 juhtu 10 000 elussünni kohta (30). 2008–2012 oli EUROCAT andmetel DS sündide levimus Euroopas 9,4 juhtu 10 000 sünni kohta ning koos DS SE juhtudega oli selle perioodi levimus 20,6, juhtu 10 000 sünni kohta (4). Tabelis 3 on välja toodud EUROCAT andmebaasi avalikud andmed DS juhtude kohta aastate kaupa. EUROCAT kogub andmebaasiga liitunud registritelt andmeid kogujuhtude, sündide, surnultsündide ja sünnieelselt diagnoositud juhtude lõikes.

Tabel 3. EUROCAT andmed DS levimuse kohta 2008-2012 (4).

Aasta	Kogujuhud	Sünnid	Surnult-sünnid ¹	DS SE juhud	Populatsioon	Levimus
2008	3306	1645	60	1601	1693180	19,5
2009	3361	1597	49	1715	1693786	19,8
2010	3376	1488	68	1820	1688636	20,0
2011	2673	1115	53	1505	1130959	23,6
2012	2040	875	38	1127	938553	21,7

¹ Surnutsünnide hulka loetakse EUROCAT registris ka spontaansed abordid peale 20 rasedusnädalat.

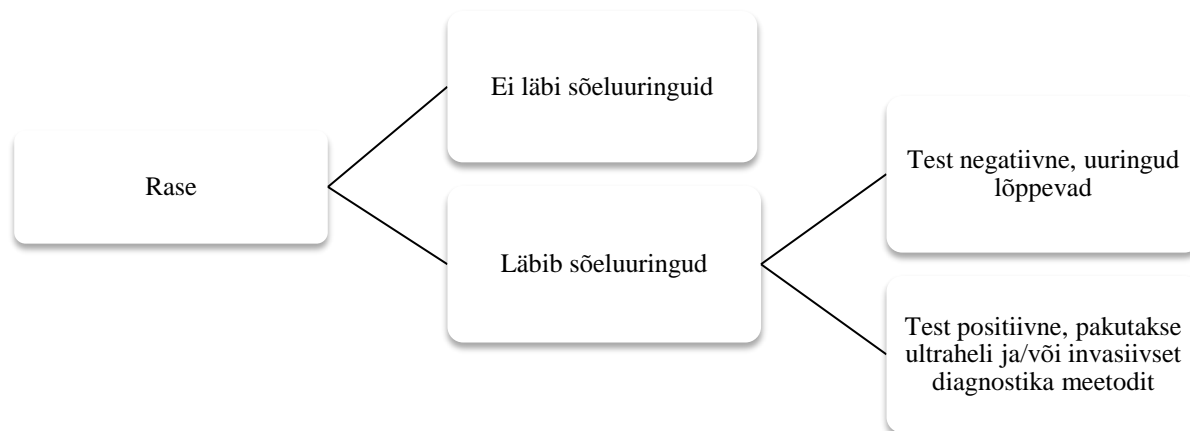
Alates 1980. aastast on oluliselt tõusnud üle 35 aastaste sünnitajate arv igal pool maailmas (31, 32). See asjaolu mõjutab oluliselt ka DS sünnide arvu tõusu. Aastatel 1995–1999, varieerus “vanemate emade” so. 35 aastaste ja vanemate sünnitajate proportsioon erinevates Euroopa regioonides 10–25% juures kogu sündidest, DS levimus koos SE juhtudega oli varieeruvalt 10–13 juhtu 10 000 sünni kohta (31). Esimeses Eesti DS epidemioloogilises uuringus, mis hõlmas aastaid 1990–2003 ja kus uuriti vaid elussünnide levimust, oli levimus 11,7 sünni 10 000 elussünni kohta (5).

Seoses vanemate naiste suurema sünnitamisega on mõnedes Euroopa regioonides alates 1980. aastast tõusnud DS üldine levimus (DS SE ja sündinud juhud kokku) rohkem kui kaks korda (31). DS laste sündi mõjutavad oluliselt ka riikide usulised ja kultuurilised veendumused. Ka Euroopas on riike, kus abort on illegaalne, näiteks aastatel 1995–1999 on DS sünnieelselt avastatud juhtude proportsioon DS elussünnide suhtes 0% kolmes Iirimaa regioonis ja Maltal, kus abort ei ole seadusega lubatud. DS sünnieelsete juhtude avastamise proportsioon oli 50% DS elussünni juhtudest 14 ülejäänud Euroopa regioonis ning 77% Pariisis (31).

2.5. Downi sündroomi sünnieelne diagnostika ja selle korraldus Eestis

Sünnieelne diagnostika võimaldab üsasiseselt diagnoosida raskeid loote väärarenguid ja kromosoomihäireid. See omakorda annab võimaluse perel teha otsuseid oma edasise elukäigu osas. DS SE diagnostika toimub kahes etapis. Esimeses etapis pakutakse kõigile rasedatele sõeluuringuid, mille käigus selgitatakse tõenäosus sünnitada DS last. Joonisel 1 on kujutatud raseda erinevaid valikuvõimalusi seoses DS diagnostikaga, valikud peavad olema vabatahtlikud. Eesti Haigekassa (EHK) tasub kõigi sõeluuringus osalemisega nõustunud rasedate uuringute eest. Kui rase läbib sõeluuringu ja test on negatiivne, siis uuringud lõpevad, kui test on positiivne

soovitatakse lisauuringuid. Positiivse tulemuse ehk suurenenud riski korral suunatakse rase edasi geneetiku või naistearsti konsultatsioonile lisauuringute määramiseks. Lisauuringuteks on loote ultraheli ja/või invasiivse protseduuri tegemine ja loote kromosoomide uuring diagnoosi kinnitamiseks/välistamiseks (33).



Joonis 1. Rasedale diagnostiliste meetodite planeerimine

Aastatel 1995–1998 kasutati DS varaseks avastamiseks invasiivseid protseduure Eestis ainult vanuse riskigrupis olevatele naistele (vanuses ≥ 35 a). Ema vereseerumi sõeluuringutega teisel trimestril (raseduse 14–19. nädal) alustati noorematele kui 35 aastastele rasedatele 1999. aastast (13). Alates 2003. aastast oli sõeluuringutega hõlmatud kogu Eestis, välja arvatud Narva, kus alustati vereseerumi sõeluuringuga alles 2006. aasta oktoobris. Alates 2009. aastast on vereseerumi alusel sõeluuringud näidustatud kõigile rasedatele Eestis ja vanust eraldi riskirühmana enam ei defineerita (34).

2.6. Sõeluuringud

Sõeluuringu eesmärgiks on välja selgitada kõikide rasedate hulgast riskirühm. Riskirühma kuuluvateks loetakse need rasedad, kellel tehti sõeluuringu käigus kindlaks suurem tõenäosus sünnitada kromosoomhaigusega või kaasasündinud väärarenguga laps. Sõeluuring ei ole diagnostiline uuring (33). Läbi aegade on olnud kasutusel erinevaid sõeluuringute meetodeid:

I trimestri vereseerumi sõeluuring on test mil määratakse raseduse 9.–11. nädalal veeniverest kahe aine sisaldust: PAPP–A (rasedusega seotud plasma proteiin) ja vaba β -hCG (vaba beeta – kooriongonadotropiin).

I Trimestri kombineeritud sõeluuring koosneb kahest osast – ultraheliuuringust ja vereanalüüsist: raseduse 9.–11. nädalal määratakse vereseerumi markerid PAPP–A ja vaba β -hCG.

Raseduse 12.–14. nädalal, mil loote pikkus on 45–84 mm, hinnatakse loote arengut ja mõõdetakse lootel kukla piirkonnas oleva vedelikukogumi suurst (*NT e. nuchal translucency* mõõtmine). Loote arengus on normaalne, et just 11.–13. rasedusnädalal koguneb lootel kuklapiirkonda veidi vedelikku, mis hilisemas arengus taandub. Kui aga turse kukla piirkonnas on suurenenud, siis on kromosoomhaiguse esinemise tõenäosus tõusnud (33).

II Trimestri vereseerumi sõeluuring – kolmiktesti, ehk triple-testiga määratakse raseduse 14.–18. nädalal vereanalüüsil kolme aine sisaldust: (1) α -fetoproteiin (AFP); (2) kooriongonadotropiin (hCG); (3) konjugeerimata östriool (uE3).

I ja II trimestri integreeritud sõeluuring koosneb kahest etapist: UH uuring 12.–13. rasedusnädalal, mil litsenseeritud spetsialist hindab loote arengut ning mõõdab NT, ning vereanalüüsist 14.–18. rasedusnädalal kui määratakse kolme aine sisaldus veres (kolmik e. triple test): AFP, hCG, uE3. Nende koondandmete alusel saadakse integreeritud risk (NT + II trimestri vereseerumi markerid) (33).

Kõikide sõeluuringute korral dokumenteeritakse info raseduse suuruse (gestatsiooni aeg + loote pikkus), loote südamelöögi sageduse, raseda kaalu, raseda vanuse, eelnevate sünnituste arvu, suitsetamise ja sõeluuringu tulemuste kohta. Nende andmete alusel arvutatakse igale rasedale selle raseduse individuaalne risk kromosoomhaigusega lapse sünniks. Risk väljendatakse suhtearvuna (näiteks 1:56 või 1:3487) (35). Positiivse sõeluuringu tulemuse korral pakutakse vanematele geneetiku konsultatsiooni, et hinnata täiendavate uuringute vajadust. Kui test viitab kõrgele riskile DS või Edwardsi sündroomiga lapse sünniks, pakutakse täiendavateks uuringuteks rasedale uuesti ultraheliuuringut ja loote kromosoomianalüüsi (35).

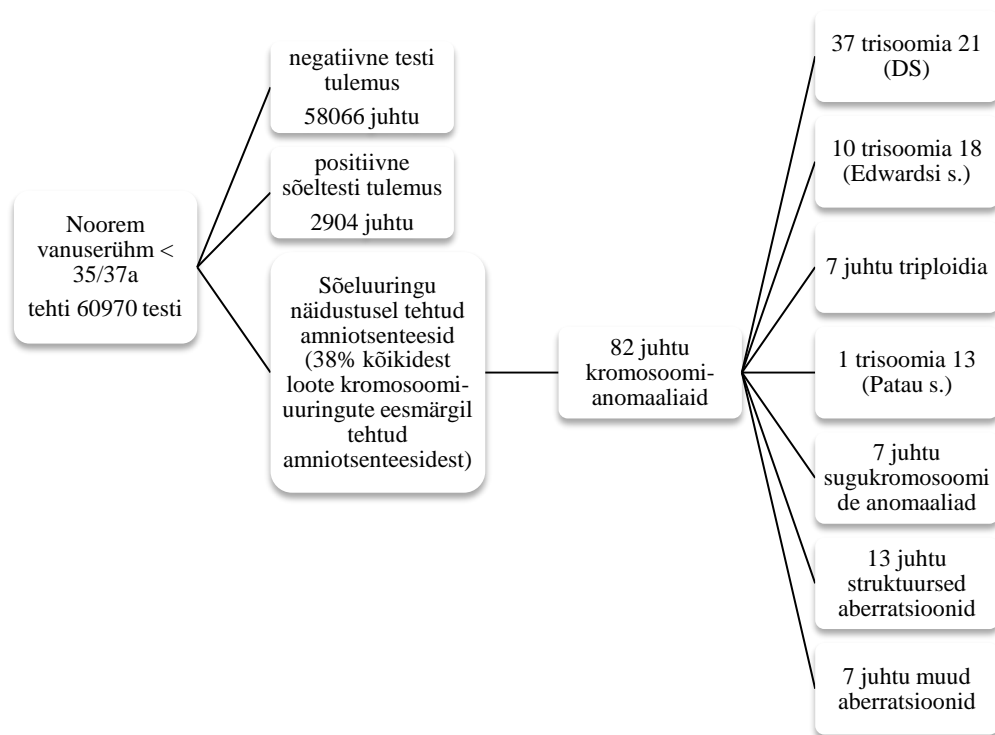
Meditsiinilisel näidustusel on võimalik raseduse katkestamine Eestis kuni 22 rasedusnädalani (21 nädalat+6 päeva) (36).

2.6.1. Sõeluuringutega hõlmatus ja tulemused

Sõeluuringutega hõlmatus ja tulemuste kohta on andmed Eestis lünklikud, eriti varasemas perioodis. Tihti piirdub statistika vaid absoluutarvudega ning seega ei saa andmetest rahvastikupõhist ning teiste tulemustega võrreldavat ülevaadet. Ajavahemikul 1996–2006 oli rasedate keskmine hõlmatus sõeluuringutega ainult 54%. Sel perioodil diagnoositi sõeluuringu tulemusel DS 37 juhul, samal ajavahemikul sündis nooremas (< 35/37) vanuserühmas 85 DS last. Seega diagnoositi nooremas vanuserühmas sünnieelselt ainult 30,3% kõikidest DS-juhtudest (37).

Aastatel 1999–2006 tehti nooremas vanuserühmas (< 35/37a) ühtekokku 60 970 sõeluuringut.

Sõeluuringute skeem on toodud joonisel 2. Sellelt on näha, et positiivne uuringu tulemus oli loote kromosoomianalüüsi näidustuseks 2904 juhul (4,8%). Kromosoomianomaalia leiti 2904 lootest 82 juhul (2,8%). Neist 37/82 (45,1%) juhul leiti trisoomia 21 (DS), 10/82 juhul (12,1%) trisoomia 18 (Edwardsi sündroom), 7/82 (8,5%) juhul triploidia, 1/82 (1,2%) juhul trisoomia 13 (Patau sündroom), 7/82 (8,5%) juhul sugukromosoomide anomaaliad, 13/82 (15,9%) juhul oli tegemist struktuursete aberratsioonidega, 7/82 (8,5%) juhul mitmesuguste muude aberratsioonidega (37).



Joonis 2. 1996–2006 nooremas vanuserühmas <35/37a sõeluuringute tulemusel leitud kromosoomianomaaliad

Rasedate sõeluuringutega hõlmatus on pidevalt tõusnud, 2000. aastal oli hõlmatud 13,8%, 2004. aastal 84%, 2006. aastal tehti Eestis sõeluuringuid keskmiselt 91%le rasedatest (Tartu- ja Harjumaal ~ 100%, Ida-Virumaal 48%). 2009 aastal 92,5% ning 2012 jõudis hõlmatus 99% -ni (34). Aastatel 1995–2006, kui sünnieelne sõeluuring ei olnud kõigile Eesti rasedatele kättesaadav, oli DS elussündide juhtude arv 12,5 sündi 10 000 elussünni kohta (5). Kui algasid sõeluuringute programmid kõrgendatud riskiga rasedate vanusgrupis ja raseduse teise trimestri seerumi sõeluuringud, langes DS laste sündide arv 9,9 sünnile 10 000 elussünni kohta (4,5).

2.6.2. Testi avastamise määr

Testi avastamise määr (DR *detection rate*) on DS loodete protsent, mis on avastatud vastavat sõeluuringut või sõeluuringute kombinatsiooni kasutades. Eestis oli 1999–2006 DR keskmiselt 57,8% (34). Valepositiivsete testide määr (FPR *False positive rate*) on rasedate protsent, kellele sõeluuringu positiivse tulemuse alusel tehti invasiivne protseduur loote kromosoomiuuringuks, kuid lootel ei leitud DSi, samas võisid esineda seal muud haigused (34). Eestis oli 1999–2006 FPR uuringuperioodi kohta keskmiselt 4,7% (34). Iga testi eesmärgiks on võimalikult kõrge DR ja väiksem FPR, heaks tulemuseks loetakse kui valepositiivsus jääb 3–5% ning DR 70–90% vahele. Seega sõeluuringute DR tulemust ei saa lugeda Eestis antud ajavahemikul kõige paremaks, kuid FPR oli soovituslikes piirides.

2.7. Kromosoomhäirete diagnoosimise invasiivsed meetodid ja tulemused

Invasiivseks meetodiks peetakse sünnieelses diagnostikas neid protseduure, kus loote geneetiline materjal saadakse läbi ema kõhuseina loote keskkonda sisenedes. Invasiivseid protseduure tehakse konkreetse meditsiinilise näidustuse korral (33).

Geneetiline amniotsentees (AC) ehk lootevee uuring. Geneetiline amniotsentees on Eestis enimkasutatud meetod lootematerjali saamiseks (98%) (34). Lootevee võtmiseks tehakse süstlanõelaga punktsioon läbi kõhu eesseina emakasse. Sobiv aeg lootevee proovi võtmiseks on 16.–19. rasedusnädal. Protseduur tehakse ambulatoorselt ultraheli kontrolli all, mis võimaldab toimuvat täpselt jälgida. Reeglina protseduur loodet ei kahjusta, kuid kuna tegemist on siiski välise vahelesegamisega, siis suurendab protseduur raseduse katkemise ohtu 0,1%–1% võrra (38). Näidustused protseduuriks on olnud Eestis aastate lõikes erinevad, tabelis 4 on toodud näidustused, mille alusel on tehtud amniotsenteese. Sagedasemaks näidustuseks oli positiivse sõeluuringu tulemus ja vanuserisk. Kuna raseda vanus oli 2012 aastaks kaotanud sõeluuringu osas oma osatähtsuse, oli oluliselt muutunud ka proportsioon vaid vanuse alusel sõelutavate naiste ja teiste sõeluuringutega hõlmatud naiste osas. Seega on vanuseriski näidustus aja jooksul vähenenud ja positiivse sõeluuringu näidustus oluliselt suurenenud (34). 2012 aastaks oli pisut suurenenud ka ultraheli leiu tulemusena tehtud amniotsenteeside osakaal, ülejäänud näidustused on läbi aja omanud suhteliselt väikest osakaalu (34).

Tabel 4. Amniotsenteeside näidustused 1990–2012 (34).

Näidustus	Aasta		
	1990–1998	2003–2005	2011–2012
Vanuserisk	68%	47%	11%
Sõeluuring	10%	38%	61%
Komplitseeritud anamnees	10%	10%	5%
UH-leid	5%	3%	15%
Eelmisel lapsel kromosoomihaigus	2%	1%	2%
Ema murelikkus	4%	-	-
Perekondlik translokatsioon	1%	1%	1%

Koorionbiopsia (KB) on ambulatoorne protseduur, mille käigus punkteeritakse koorioni hattude saamiseks raseduse 11.–14. nädalal (33). Protseduuri ei tehta üldjuhul enne 10. rasedusnädalat, kuna on võimalik, et varasem invasioon suurendab loote jäsemete ja oromandibulaarsete defektide tekke riski (33, 39). Koorionbiopsia järgselt on raseduse iseeneslikuks katkemisohuks 0,8–2,2% (38).

Kordotsentees (CC) on loote nabaveeni punktsioon ultraheli kontrolli all, mida teostatakse samuti ambulatoorselt. Kariotüübi saab määrata kiiremini, kuna rakkude kultiveerimiseks kuluv aeg on oluliselt lühem. See protseduur osutub kromosoomipatoloogiate leidmiseks vajalikuks väga harva, näiteks koorionibiopsia materjalist kromosomaalse mosaiiksuse edasiseks uuringuks (40) või loote kariotüübi määramiseks raseduse III trimestril ehk alates 28 nädalast (33).

1990–2012 on invasiivsete SE protseduuride tulemusel kromosoomanomaaliat leitud 724 juhul (3,8%), geenihaiguseid 16 juhul (0,08%). AC käigus diagnoositi 649, KB tulemusel 79 ja CC tulemusel 4 kromosoomianomaalia juhtu (34), tulemused on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Sünnieelse diagnostika invasiivsete meetodite tulemused Eestis 1990–2012 (34).

Meetod	Teostatud protseduuride arv	Diagnoositud kromosoomanomaaliade arv (%)
AC	18805	649 (3,4%)
KB	301	79 (26,2%)
CC	53	4 (7,5 %)

Pärilike haiguste varane diagnostika võimaldab vältida raskete kaasasündinud kromosoomanomaaliatega laste sündi ning haiguste ennetamine on osa tervishoiuteenustest (41,

42). Vabariigi valitsuse määrusega on igale tervishoiuteenusele kehtestatud piirhinnad, mille alusel 2016 aastal on sõeluuringu seerummarkeriga seotud kulud eurodes järgmised (43):

- I trimestri uuringu korral 5,98 +5,98 sest analüüsitakse kahte markerit;
- raseduse ultraheliuuringu hind on 16,83;
- loote ultraheliuuring dopleriga 18,97.

Invasiivsete protseduuride piirhinnad 2016 aastal on:

- amnionist tehtava kromosoomianalüüsi puhul 207,55;
- peennõelabiopsia või punktsioon ultraheli või röntgeni kontrolli all 24,07;
- jämenõelabiopsia või punktsioon ultraheli või röntgeni kontrolli all 49,75;
- kromosoomianalüüs koorionist maksab kuni 220,38 (43).

Sünnieelse diagnostika kulutõhusust on Eestis raske hinnata, sest selliseid uuringuid piirab väike rahvaarv ja vähesed juhud, samuti on piiratud rahaline ressurss selliste uuringute elluviimiseks. “Pärilike haiguste ennetamise projekt 2003–2007: sünnieelne diagnostika kromosoomihaiguste vältimiseks” auditi tulemustes on välja toodud vajadus, et pärilike haiguste sõeluuringute majandusliku mõju hindamiseks peab oluliselt parandama vajalike andmete kogumist ning kättesaadavust (41). Lisaks sellele viitab audit, et vajalikuks võib osutuda eriuuringute korraldamine olulisemate sotsiaalsete kulude välja selgitamiseks ja suuruse hindamiseks (41).

2.8. Sünnieelse diagnostika eetilised põhimõtted

Iga invasiivse protseduuriga kaasneb oht, et rasedus võib protseduuri järgselt katkeda, seega on sõeluuringu eesmärgiks võimalikult rohkem võimalikult väiksema valepositiivsuse määraga avastada looteid, kellel on kromosomaalne patoloogia, et teha vähem invasiivseid protseduure ja kaotada nende protseduuride tõttu vähem lapsi, kelle päriliku info hulk on tasakaalus. Sünnieelse diagnostika universaalne eetiline konsensus on, et sünnieelne diagnostika peab olema kättesaadav igale perekonnale, kes seda vajab (46). Juhul kui lootel diagnoositakse arenguhäire, tuleb rasedale tagada igakülgne nõustamine, kus selgitatakse diagnoositud arengurikke olemust, prognoosi, mõju lapse elukvaliteedile, abi võimalusi, selle häire kordumise tõenäosusest. Vajadusel tuleb kaasata teiste erialade spetsialiste – lastearst, psühholoog, sotsiaaltöötaja vm (47, 33). Kõrvalekallete leidmise korral peab olema tagatud õigus oma raseduse suhtes otsustada vaid naisel endal, keegi ei tohi sundida või survestada naist tema otsustusvabaduses (47, 33). Kui naine otsustab

kromosoomihäirega lapse sünnitada, tuleb tagada perele igakülgne abi ja toetus nii raseduse käigus kui peale lapse sündi (47, 33).

2.9. DS andmete süstemaatiline kogumine ja kasutamine

DS isikute elukvaliteet on tänu ennetavale meditsiinile, varasele kaasamisele, haridusvõimaluste laienemisele ja ootuste kõrgenemisele pidevalt tõusmas. Probleemiks on muutunud puudulikud põhiaandmed ehk rahvuslike registrite ja andmebaaside puudused, mis lihtsustaks vastavate teenuste osutamist (48). Vanemad peavad peale DS lapse sündi saama võimalikult mitmekesise ja varase nõustamise professionaalide poolt, et tulla toime lapse erivajadustest tingitud takistuste ja probleemidega. Loane kaasautoritega näitas oma tööga, et DS laste vanemad vajavad täpset infot, mis on DS, mida see tervises seisund põhjustab ning mida tähendab elu DS diagnoosiga tänapäeva ühiskonnas (30).

Erinevate DS-iga seotud andmete kogumise ja talletamise eesmärgiks on välja selgitada võimalused paremaks meditsiiniliseks ja sotsiaalse abi pakkumiseks peredele, kus elab DS isik. Varasemad uuringud on näidanud, et enamus emasid tunneb peale DS diagnoosimist hirmu ning ainult mõned on raporteerinud positiivsetest kogemustest (49). Emade väitel kirjeldavad meedikud DS positiivseid aspekte liiga vähe ning enamasti ei ole neil ajakohast teabematerjali või kontakte teiste DS laste vanematega (49). Vanematele aja- ja asjakohase info kogumiseks on vajalik rakendada DS populatsioonipõhiseid uurimisvõimalusi ja arendada uurimisega seotud suundi ja ressursse (3).

Ameerikas, kus on DS populatsioon WHO hinnangul üle 250 000 isiku, avati 2015. aastal Ameerika riikliku terviseinstituudi (*National Institutes of Health*) poolt DS register “*DS-Connect: The Down Syndrome Registry*”, mis võimaldab teadlastele ligipääsu DS isikute meditsiinilisele informatsioonile ja muudele patsientide kohta kogutud andmetele. Andmed ei ole isikupõhised, vaid väljastatakse vaid kodeeritud kujul. Register asub Eunice Kennedy Shriver rahvusliku instituudi juures (*Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development*) (50). Euroopas kogub kaasasündinud arenguanomaaliate kohta informatsiooni Euroopa arenguanomaalia järelevalve organisatsioon EUROCAT, mis on WHO Euroopa koostööplatvorm, et saada populatsioonipõhistest registritest arenguanomaaliate epidemioloogiline ülevaade (4).

Eestis kogub haigusjuhtude kohta infot TAI, mis on valitsuse asutatud teadus- ja arendusasutus. TAI kogub, ühendab ja pakub erinevatest allikatest pärit usaldusväärset üleriigilist

teavet Eesti rahvastiku tervise kohta. TAI peamised tegevusvaldkonnad on rahvastiku tervises seisundi ja tervisemõjurite uurimine ning hindamine, tervise edendamine, tervise- ja sotsiaalteenuste korraldamine, tervisepoliitika nõustamine ja mõjutamine (51). TAI haldab ka tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasi, mis on tervisega seotud statistika ja uuringute tulemuste elektrooniline publitseerimise viis. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas on loodud Euroopa Sotsiaalfondi programmide „Tervislikke valikuid toetavad meetmed 2008–2009“ ja „Tervislikke valikuid toetavad meetmed 2010–2011“ raames (52). TAI edastab kogutud tervisestatistika WHO-le.

Statistika edastamine lähtub riiklikust statistika seadusest, mille kohaselt isiku identifitseerimist võimaldavaid andmeid võib riikliku statistilise vaatluse korraldaja erandkorras edastada ja avaldada ainult isiku kirjalikul nõusolekul ja seega isikustatud andmeid statistikasse ei esitata, küll aga on erisus kehtestatud teadusuuringute läbiviimisele. Selle erisuse kohaselt võib identifitseerimist võimaldavaid andmeid Vabariigi Valitsuse poolt kehtestatud korras edastada teadusuuringuteks ka isiku nõusolekuta (53).

2.10. Andmete kvaliteedi hindamine

Teadustöödeks vajalike andmebaaside arendamisel võib tekkida vajadus leida isikuviited (54), isikukood on asendamatu ühenduslüli andmebaaside linkimisel erinevate registritega: sünniregister, surmaregister, vähiregister vm (55). Andmete kvaliteeti näitab juhtude registreerimise täielikkus ning üks võimalus täielikkuse tagamiseks on kasutada aktiivse päringu meetodit, mis kujutab endast andmete võrdlemist mõne muu andmebaasiga, kus on piisavalt hea juhtude registreerimise täielikkus ja kuhu kogutakse andmeid sama rahvastiku seast (56). Kui aktiivse päringu tulemusel saab diagnoosi kinnitada, siis kantakse juht registrisse (56). Andmebaaside võrdlemisel tehakse kindlaks need juhud, mis ei ole kantud käesolevasse registrisse ning nende kohta otsitakse lisainformatsiooni muudest dokumentidest, näiteks haiguslugudest (56). Täiuslik register peaks sisaldama iga registreeritava juhu kohta võimalikult täpse kirje, ülimalt oluline on teada millised on puudujäägid registriandmete täielikkuses (56). Kõrvalekalded registreerimise täielikkusest on üle või alaregistreerimine, seetõttu on andmete kvaliteedi tagamiseks väga oluline isikukoodide leidmine (56). Eestis, kus on registri andmete kvaliteedinõuded reguleerimata, puuduvad võimalused järjepidevaks kvaliteedikontrolliks ning ei ole piisavalt andmete kvalifitseeritud kokkupanijaid, peavad teadustöö tegijad mingil tööetapil ise isikuandmeid töötleva (54). Selleks, et tagada andmete õigsus või kontrollida andmete õigsust võib

isikuandmeid kasutada vastavalt riigis õigusaktidega kehtestatud korrale (54). Registrite või andmebaaside tulemused esitatakse sagedustabelina, kus on välja toodud puuduvad väärtused protsendina uuritavate tunnuste kaupa (56).

Seega on andmete kvaliteedi tagamiseks vajalik (54, 55, 56):

- leida isikuviited, isikukood;
- aktiivne päring ning andmete võrdlus teise andmebaasiga, kus on piisavalt hea juhtude registreerimise täielikkus;
- diagnoosi kinnitumisel juhu registreerimine;
- leida vajadusel lisainformatsioon haiguslugudest;
- analüüsida registriandmete täiuslikkust;
- analüüsida ala- ja üleregistreerimise võimalust;
- eemaldada topeltjuhud;
- hinnata puuduvad väärtused.

3. EESMÄRGID

Käesoleva magistritöö eesmärk oli uurida DS levimust ja juhtude registreerimise praktikat Eestis aastatel 2000–2014.

Alaeesmärgid olid:

1. Leida võimalikult täielik ja täpne info tsütogeneetiliselt tõestatud DS juhtudest ja luua DS andmebaas, kogudes kokku ja ühtlustades erinevate andmeallikate andmed sünnieelselt diagnoositud ja sündinud juhtude kohta.
2. Analüüsida DS levimust aastatel 2000–2014 Eestis.
3. Võrrelda saadud tulemusi riiklikult esitatud DS statistikaga TAI andmebaasides ja rahvusvahelises WHO andmebaasis olevate Eesti kohta esitatud andmetega.

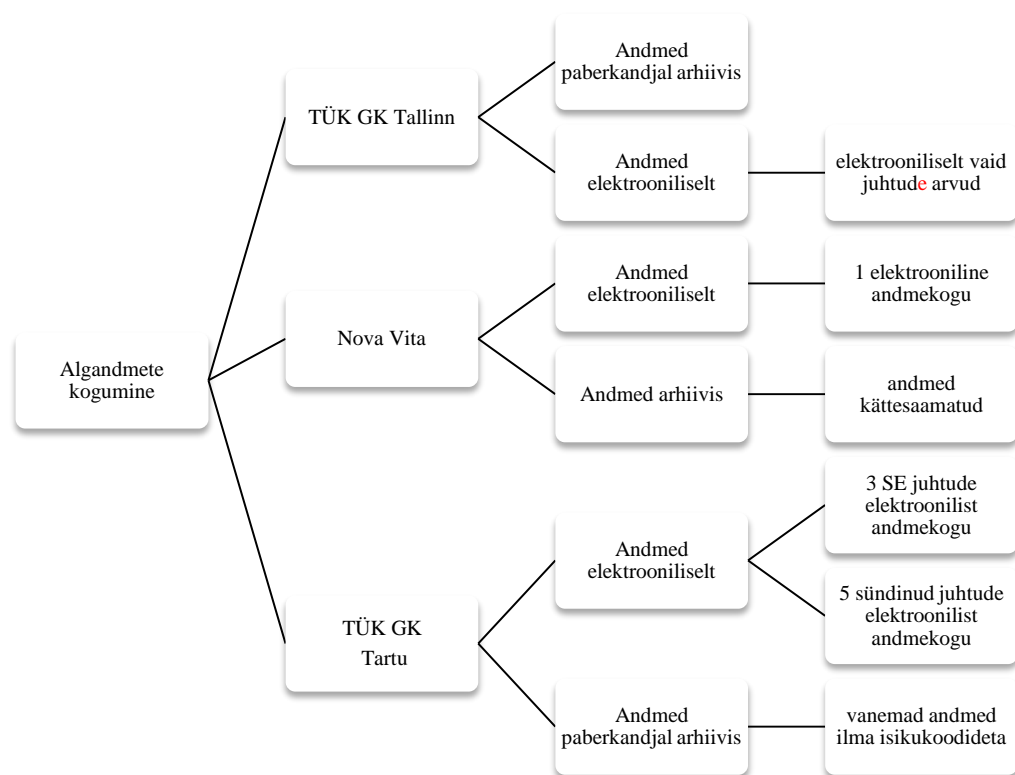
4. MATERJAL JA METOODIKA

4.1. Algandmete kogumine

Andmete kogumine, töötlus ja puhastamine toimus 2015. aasta märtsist kuni 2016. aasta veebruarini. Andmeallikadena kasutati TÜ Kliinikumi ühendlabori geneetikakeskuse (TÜK GK Tartu), TÜK GK Tallinna filiaali ning AS Nova Vita Kliinik (Nova Vita) andmeid. Ainult need kolm asutust teostavad Eestis sünnieelseid ja sünnijärgseid diagnostilisi tsütogeneetilisi analüüse ja geneetilist konsultatsiooni. Kõik andmed töötas läbi käesoleva töö autor isiklikult.

Algandmed olid nii elektroonsel kujul kui ka paberkandjatel, andmebaasi loomiseks vajalike lähteandmete saamine on skemaatiliselt toodud joonisel 3. TÜK GK Tartust saadi sünnieelse diagnostika statistika ja tsütogeneetiliselt tõestatud juhtumite elektroonilised andmed – kokku kaheksa erinevat digitaalset andmekogu. Kolm elektroonilist andmekogu sisaldasid informatsiooni SE juhtude kohta, 5 andmekogu sisaldasid DS sündide infot. Lisaks neile töötati läbi arhiivides olevad paberkandjatel andmed.

TÜK GK Tallinna filiaali algandmed olid nii paberkandjal kui ka digitaalselt, elektroonselt oli asutuses kogutud varasemalt vaid juhtude arvud. Isikuandmeid elektroonilistes andmetes ei olnud. Paberkandjalt otsiti täpsustav info – nimed ja isikukoodid. Nova Vita kliinikust saadud juhtude algandmed olid digitaalsed. Osa isikuandmeid oli Nova Vitas arhiveeritud paberkandjatel ning nendele uuringu ajal ligipääs puudus.



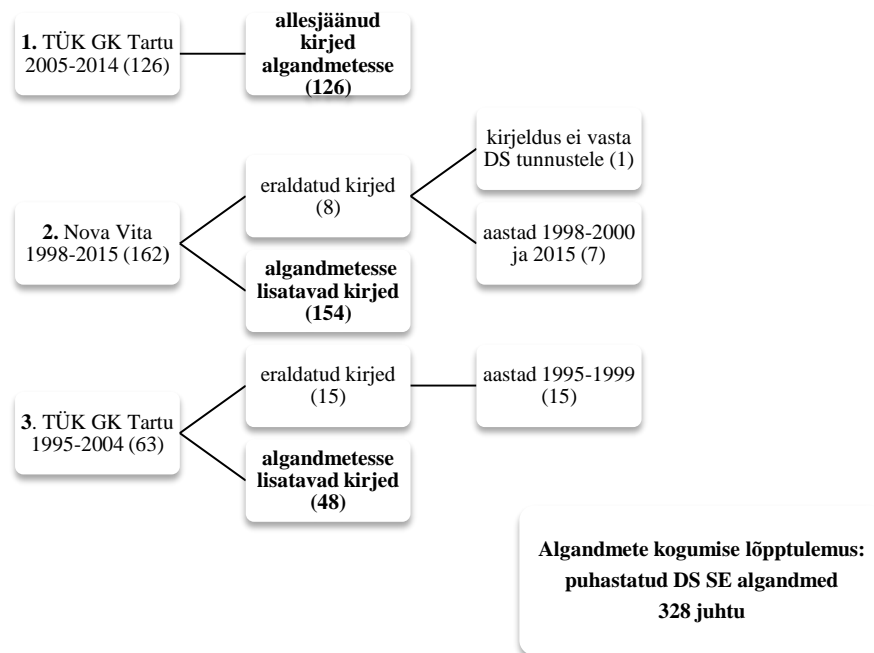
Joonis 3. DS 2000–2014 algandmete kogumise protsess

4.1.1. Aastatel 2000–2014 DS sünnieelselt diagnoositud andmete kogumine

Aastatel 2000–2014 tõestati kõik DS SE juhud tsütogeneetilisel TÜK GK Tartu ja Nova Vita laboris, seega oli vaja süstematiseerida ja ühendada kahe asutuse andmed. Joonisel 4 on kirjeldatud DS SE juhtude algandmete kogumine asutuste ja leitud kirjade lõikes.

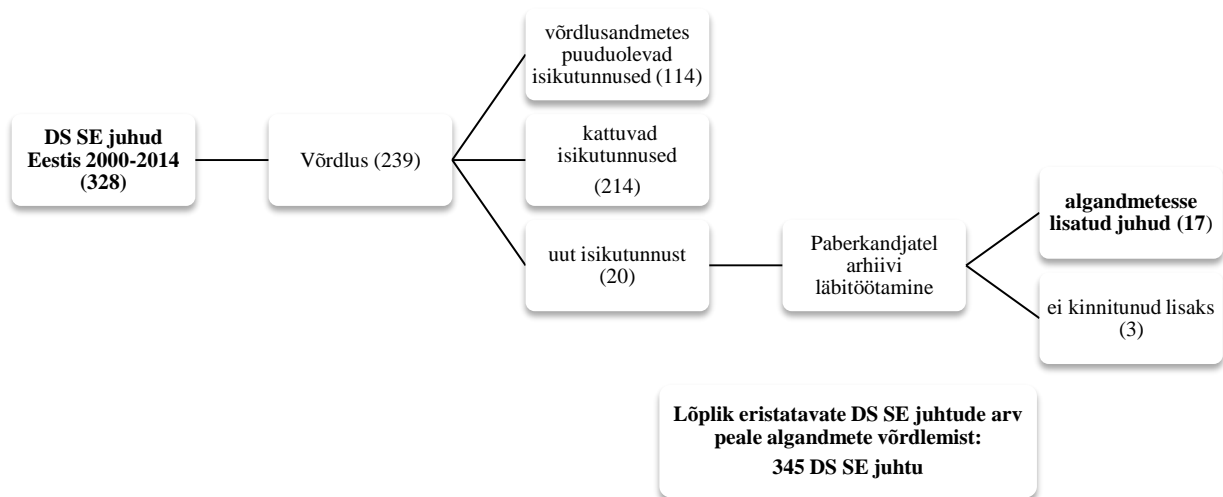
Algandmeteks võeti TÜK GK Tartu sünnieelsete juhtude elektroonilised andmed aastatest 2005–2014 (126 kirjet), kuna see tabel sisaldas kõige enam erinevaid tunnuseid (perekonnanimi, eesnimi, sünniaeg, isikukood, analüüsi number, visiidi kuupäev, kariotüüp jne.). Seejärel analüüsiti Nova Vita andmeid, mis olid kogutud aastatel 1998–2015 (162 kirjet), koheselt eraldati aastate 1998–1999 ja 2015 tulemused (5 kirjet), seejärel eraldati 2000. aasta tulemused (2 kirjet), sest neil oli lisamärke, et tõenäoliselt on tegemist sündinud lapse analüüsiga. Lisaks eraldati Nova Vita andmetest 1 kirje, mille kariotüüp ei vastanud DS kirjeldusele. Kokku eraldati Nova Vita andmetest 8 kirjet. Peale Nova Vita andmete puhastamist lisati järelejäänud 154 kirjet TÜK GK Tartu 2005–2014 tabelisse.

Järgnevalt alustati TÜK GK Tartu 1995–2004 tabeli kirjade analüüsi (63 kirjet). Koheselt eraldati kirjed ajavahemikust 1995–1999 (15 kirjet) ning järelejäänud 48 kirjet lisati aastate 2005–2014 tabelile.



Joonis 4. 2000–2014 DS SE juhtude algandmete kogumine asutuste ja leitud kirjete lõikes

Puhastatud algandmed (328 juhtu) koondati ühte tabelisse, mis tähistati pealkirjaga “DS SE juhud Eestis 2000–2014”. Saadud tulemusi võrreldi iga-aastaselt TUK GK-le esitatavate statistiliste kirjeldustega – milles oli andmeid 239 juhu kohta. Võrdlusprotsess on välja toodud joonisel 5. Võrdlusel leiti 214 kattuvat isikutunnust, võrdlusandmetes oli 114 isikutunnust puudus ja lisaks leiti võrdlusandmetest 20 uut isikutunnust, millel oli märge, et analüüs on teostatud TUK GK Tartus. Juhtude kinnitamiseks oli vaja puuduvad juhud kontrollida paberkandjatel ravilugudel. Arhiveeritud paberkandjalt leiti info 18 isikutunnuse kohta, kuid 1 juhul ei leitud kindlat kinnitust DS juhu kohta – paberkandjal ei olnud märget, mis viitaks DS diagnoosile või teostatud sünnieelsele diagnostikale, 2 isikutunnuse puhul ei leitud paberkandjal ravilugu. Nende kahe juhu puhul jäi kahtlus, et need analüüsid ei ole siiski teostatud TUK GK Tartus, sest igasugused tõendatud viited juhu toimumise kohta puudusid. Lõplikult väljajäetud juhtusid on seega 3, sest nende puhul ei olnud võimalik ei elektrooniliselt ega paberkandjal leida viidet DS kariotüübiga loote kohta. Peale võrdlusandmete läbitöötamist kinnitus algandmetele (328 kirjet) lisaks 17 uut juhtu.



Joonis 5. 2000–2014 DS SE leitud juhtude võrdlemine iga-aastaselt kogutud statistiliste andmetega

Andmete töötamise ja puhastamise käigus kinnitus kokku **345** juhtu, mille puhul olid olemas nii isikuandmed kui viide kariotüüpile.

4.1.2. 2000–2014 DS sünnieelsete juhtude andmebaasi kirjete ühtlustamise protsess

Sünnieelsete juhtude puhul ühtlustati andmed järgmiste tunnuste alusel:

- diagnoosi aasta;
- asutus, kus analüüs toimus;
- naise nimi;
- sünniaeg;
- isikukood;
- naise vanus;
- loote kariotüüp.

Kuna andmebaasi loomise aluseks oli võetud TÜ GK Tartu tabel, siis ei eemaldatud sellest ka lisatunnuseid – vastuse päev, DNA analüüs, kromosoomianomaalia, märkused. Andmebaasi info kogumisel lisatunnuste leidmisele tähelepanu ei pööratud.

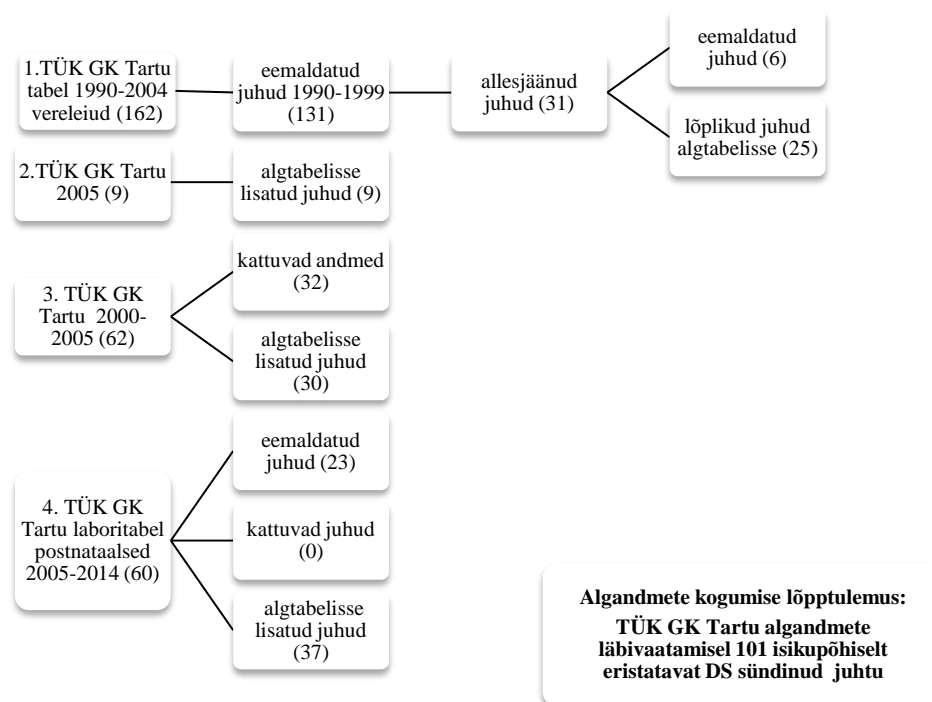
4.1.3. Aastatel 2000–2014 DS sündinud laste andmete kogumine

Varasemas DS andmete kogumise praktikas ei olnud asutustel ega ka asutuse siseselt spetsialistidel omavahelist kokkulepet, milliseid andmeid kogutakse ja säilitatakse, seetõttu olid paljud andmed

ebatäpsed - näiteks oli märkmeid sündinud DS juhu kohta tehtud nii:

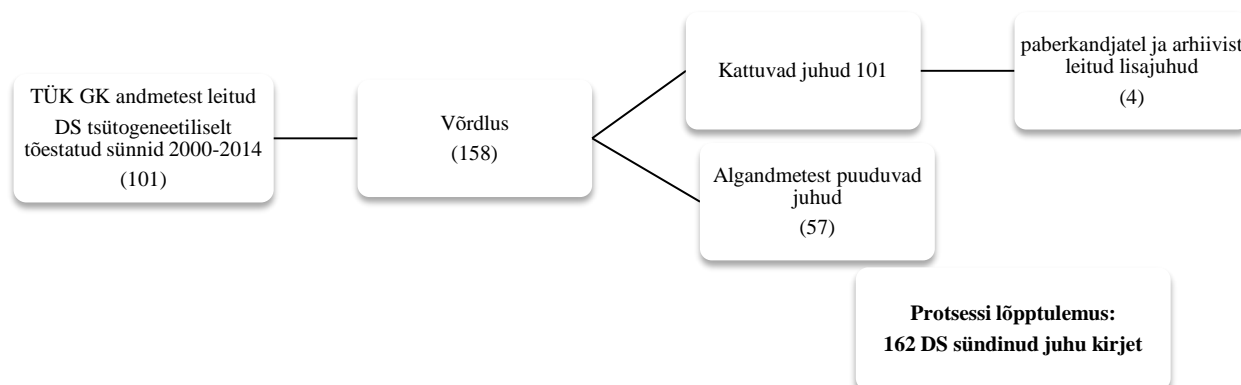
- Nimi X (sünd.) . **Ema 36 a. double** + (**1:63**; AFP 0.43/ hCG 1.27), **keeldus AC-st**.
- Nimi 25 a. **double neg.**(**1:2388** ; AFP 1.28/ hCG 1.81). Käis konsult.: kompl. Anamn.-ähv.katkemine. AFP↑

Algandmeteks otsustati võtta TÜK GK Tartu elektrooniline tabel sünnijärgsete vereleidude kohta, mis sisaldas DS sündinute andmeid ajavahemikust 1990–2004. Tabelis oli 162 kirjet kogu Eestis sündinud ja tsütogeneetiliselt tõestatud DS juhtude kohta. DS sündinud juhtude algandmete kogumine on kirjeldatud joonisel 6. Koheselt eemaldati andmetest juhud, mis jäid ajavahemikku 1990–1999, seejärel hakati puhastama andmeid aastate 2000–2004 kohta. Puhastamise käigus tuli eemaldada 6 kirjet, mis olid tsütogeneetiliselt tõestatud samas ajavahemikus, kuid isikud oli sündinud enne 2000. aastat. Algandmete tabelisse jäi järele 25 juhtu, millel oli märke lapse perenime, isikukoodi, sünniaja ja kariotüübi kohta. Algandmete tabel nimetati „DS tsütogeneetiliselt tõestatud sünnid 2000–2014.“ Järgnevalt vaadati läbi TÜK GK Tartu tabel aastal 2005 sündinud DS isikute kohta. Sellest lisati algandmetele 9 kirjet, millest 8 sisaldas nime, isikukoodi, kariotüüpi, ema perekonnanime ja vanust. Üks kirje ei sisaldanud isikukoodi ega sünniaega, kuid sisaldas nii lapse kui ema nime ja kariotüüpi, seega ei olnud põhjust kahtlustada juhu topeltmärkimist. Kolmas TÜK GK Tartu andmetabel oli nimetusega „DS 2000–2005“ ning sisaldas 62 kirjet. Tunnusteks oli lapse nimi, sünniaeg, kariotüüp ja ema vanus. Kirjed olid andmetabelis eraldatud aastate kaupa. Kirjeid võrreldi algandmete tabeliks nimetatud „DS tsütogeneetiliselt tõestatud sünnid 2000–2014“ juhtudega. Kattuvaid andmeid oli 32, lisandus 30 uut kirjet, millel oli tunnusteks nimi, sünniaeg, ema vanus ja kariotüüp. Seejärel vaadati läbi TÜK GK Tartu laborist saadud tabel DS andmetega aastatest 2005–2014. Kokku oli tabelis 60 juhu kirjet, neist 23 isiku sünniaeg jäi varasemasse perioodi, algtabelisse sisestati 37 uut kirjet, kattuvaid kirjeid ei olnud. TÜK GK Tartu esialgsetest tabelitest leiti kokku 101 isikupõhiselt eristatavat juhtu.



Joonis 6. 2000–2014 DS sündinud juhtude algandmete kogumine TUK GK Tartu andmekandjatelt

Saadud tulemusi võrreldi iga-aastaselt TUK GK-le esitatavate DS sündinud juhtude kirjeldustega, milles oli aastate 2000–2014 kohta andmeid 158 juhul. Võrdlusprotsess, kus on välja toodud puuduvad ja kattuvad juhud, on kirjeldatud joonisel 7. Võrdlusinfo põhjal selgus, et algandmetega kattuvaid juhtusid on 101. Andmetest puudus 57 juhtu. Puuduvaid juhtusid hakati otsima lapse või ema nime alusel paberkandjatelt. Kuna teada oli vaid lapse või ema nimi ja osadel juhtudel ka lapse sünniaeg, siis alustati paberkandjate läbitöötamist TUK GK Tartu arhiivis ning seejärel töötati läbi TUK GK Tallinna filiaali paberkandjal andmed. Paberkandjate läbitöötamisel leiti puuduolevad 57 kirjet. Paberkandjatel olevate andmete töötlemise käigus selgus, et võrdusandmetes on puudu 4 kirjet. Need lisati algandmete kogule. Algandmete tabelisse „DS tsütogeneetiliselt tõestatud sünnid 2000–2014“ leiti kokku 162 sündinud juhu kirjet. DS sündide algandmete alusel hakati looma andmebaasi.



Joonis 7. 2000–2014 DS sündide andmete võrdlusprotsess

4.1.4. 2000–2014 DS sündinud juhtude andmebaasi kirjete ühtlustamise protsess

DS sündide puhul otsustati koguda andmed järgmistest tunnustest:

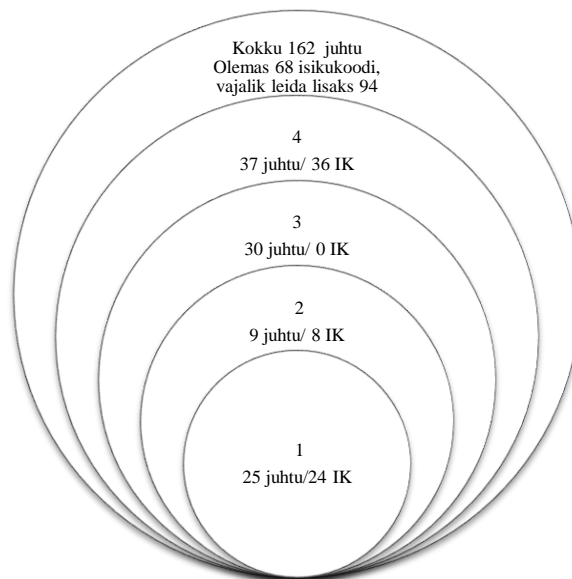
- aasta;
- isikukood;
- sünniaeg;
- nimi;
- kariotüüp;

Võimalusel lisati andmetesse ema nimi, ema sünniaeg, ema vanus.

4.1.5. Andmebaasi algandmete puudused

Andmete kinnitamist andmebaasi alustati isikukoodide tuvastamisega. Joonisel 8 on kirjeldatud isikukoodide lähteandmete kogumise protsessi. Esimene andmekogu sisaldas 25 juhtu, neist üks oli puuduva isikukoodiga. Teine andmekogu sisaldas 9 juhtu, neist 8 juhtu olid koos isikukoodidega. Kolmas andmekogu (30 lisanduvat kirjet) ei lisanud ühtegi isikukoodi, kuid sisaldas ema eesnime, perenime, sünniaega, kariotüüpi, ema vanust. Neljas andmekogu lisas 37 kirjet koos 37 nime, 36 isikukoodi, sünniaja ja kariotüübiga. Võrdlusandmetest leitud 57 juhtu sisaldasid vaid ema või lapse nime ning sõeluuringu või UH näitajate kirjeldusi, lapse või ema isikukoodide andmed ei sisaldanud. Algandmete kogumise lõpuks oli olemas 68 nime ja

isikukoodiga kirjet. 94 kirje puhul oli olemas viide juhule (ema nimi, lapse nimi, sünniaeg vm.) isikuandmed ja kariotüübid tuli leida paberkandjatel ravilugudelt või arhiivist.



Joonis 8. Aastatel 2000–2014 DS sündinud juhtudele isikukoodide (IK) leidmise protsess andmekogude lõikes.

Puuduolevate andmete leidmiseks töötati esmalt läbi TÜK GK Tartu arhiivis olevad paberkandjal andmed, seejärel TÜK GK Tallinna filiaali paberkandjal andmed. Lõplikest andmetest jäeti välja 2 juhtu, mille puhul oli olemas küll perekonnanimi, kuid ei olnud sünniaega, lapse isikutunnuseid, kariotüüpe või muud juhu kinnitust.

4.2. Andmeanalüüs

Andmeanalüüsiks eraldati isikutunnused ja juhud kodeeriti aastate kaupa, ilma tagasikodeerimise võimaluseta. Elektroonilised andmed kanti korrastamiseks ja analüüsimiseks MS Exceli programmi.

DS täielik levimus arvutati järgmiselt:

$$\frac{\text{DS SE juhud} + \text{DS sünnid}}{\text{sünnid rahvastikus}} \times 10\,000$$

DS sündide levimus arvutati järgmiselt:

$$\frac{\text{DS sünnid}}{\text{sünnid rahvastikus}} \times 10\,000$$

Andmeanalüüsil kasutati Stata 12.0 versiooni. Arvutati levimuse 95% usalduspiirid, nende kaudu hinnati levimusunäitajate erinevuse statistilist olulisust. Seoseid hinnati hii-ruut testiga. Statistilise olulisuse nivooks loeti 5%.

Levimusunäitajaid ja seoseid hinnati:

- DS kogujuhtude, DS SE juhtude ja DS sündide lõikes;
- sugude lõikes;
- kariotüüpide lõikes.

Käesoleva töö raames valminud andmeid võrreldi TAI ja WHO andmetega ning hinnati esitatud andmete erinevuse statistilist olulisust.

4.3. Töö eetilised aspektid

Tuginedes rahvatervise seisukohast eluea pikendamise ja elukvaliteedi tõstmise prioriteedile on see teadustöö aluseks olulisele infole DS isikute tervises seisundi ja elukvaliteedi parandamiseks. Teaduslik meetod annab ülevaate sihtgrupi suurusest, loob objektiivse vahendi tervisetegurite tuvastamiseks ja aitab edendada sotsiaalmajandusliku toimetuleku hindamise poliitikat ja programme, et kaitsta ja edendada DS isikute ja nende perede elukvaliteeti. Antud uuringus kasutatakse TÜ Kliinikumi Ühendlabori Geneetikakeskuse, TÜ Kliinikumi Ühendlabori Geneetikakeskuse Tallinna filiaali ja AS Nova Vita andmeid.

Käesolev töö on osa uuringust "Downi sündroomiga isikud Eestis: võimalikud tervisemõjurid ja perede sotsiaaldemograafiline taust". Töö läbiviimiseks koostati taotlus TÜ Inimuuringute eetikakomiteele ning uurimustöö kooskõlastati TÜ Tervishoiu Instituudi, SA Tartu Ülikooli Kliinikumi ühendlabori geneetikakeskuse ning SA TÜ Kliinikumi lastekliiniku juhtidega. Uuringu läbiviimiseks saadi TÜ inimuuringute eetikakomitee luba 245/T-13 16.02.2015. Lisaks eetikakomitee loale sõlmis töö autor SA Tartu Ülikooli Kliinikumiga andmekaitse ja kohustuse lepingu nr. 3.2-5/12368, mille alusel ei tohi autor edastada delikaatseid andmeid kolmandatele isikutele ning autoril on kohustus hoida teatavaks saanud isikuandmeid saladuses tähtajatult.

Isikuandmete kaitse toimub vastavalt EV isikuandmete kaitse seaduse nõuetele. Andmete kodeerimine tagab, et kõiki saadud andmeid kasutatakse analüüsis anonüümselt ilma isikustamiseta. Töö tulemusena on võimalik teha teaduspõhiseid ettepanekuid sekkumisvajaduste tõhustamiseks nii sotsiaalmajanduslikust kui meditsiinilisest aspektist. Antud uuring ei kahjusta DS isikut ega tema peret.

5. TULEMUSED

5.1. Andmebaaside loomine

5.1.1. 2000–2014 Eesti tsütogeneetiliselt tõestatud DS SE juhtude andmebaas

Andmebaasi kinnitus 345 kirjet sünnieelselt diagnoositud ja tsütogeneetiliselt tõestatud DS juhtudest, tulemused on toodud tabelis 6. Andmebaasi kõikide kirjete puhul on 100% juhtudel eristatav aasta, millal lootel DS diagnoositi; asutus, kus analüüs tehti ja naise nimi. Sünniaeg on kirjeldatud 315 juhul, mis moodustab kogu valimist 91.3%, kariotüüp oli märgitud 344 juhul, ehk 99,71% juhtudest, ühel juhul oli kariotüüpis märkimata soo tunnus. Isikukood on kättesaadav 310 juhul, ehk 89.8% ulatuses. Puuduvad isikukoodid on Nova Vita andmetes, sest need on paberkandjatel arhiveeritud ning ligipääs paberarhiivile antud uurimustöö teostamise ajal puudus. Raseda vanus on märgitud 315 juhul ehk 91,3% ulatuses. Vanused arvutati isikukoodide põhjal või lisatud sünniaja järgi. Raseda vanus on tabelis aasta täpsusega, sest puudub protseduuri sooritamise aeg, mis võimaldaks vanust kirjeldada kuu täpsusega. Nova Vita andmetes on 25 juhul leitav märke, kas ema vanus oli >37 (11 juhul) või <37 (14 juhul), vanus on täielikult puudu 5 juhul.

Tabel 6. 2000–2014 DS SE juhtude andmebaasi tulemused tunnuste lõikes

Tunnuse nimi	Täielikud kirjed n (%)	Puudulikud kirjed n
Aasta	345 (100)	0
Asutus	345 (100)	0
Nimi	345 (100)	0
Sünniaeg	315 (91,3)	30
Isikukood	310 (89,8)	35
Vanus	315 (91,3)	30
Kariotüüp	344 (99,7)	1

2000–2014 tsütogeneetiliselt tõestatud DS SE juhud jagunevad asutuste lõikes järgmiselt: 154 (44,6%) juhtu on tõestatud AS Nova Vita laboris ning 191 (55,4%) juhtu on tõestatud TÜK GK laboris.

5.1.1.1. DS SE puuduvad juhud ja andmete täielikkus

Juhtu kinnitav informatsioon peaks olema andmetes täpne, sest iga juhu kohta on olemas protseduuril osalenud ema nimi, DS loote kariotüüp ja diagnoosimise aasta. Selle info alusel peaks

olema välistatud andmete korduv esinemine. Juhu täielik puudumine loodud andmebaasis võib olla võimalik sel juhul kui mõni algandmete koguja ei ole juhtu üldse ühegi tunnusega varasemalt kirjeldanud või ema on teinud lootevee analüüsi väljaspool Eestit.

5.1.1.2. Andmebaasis puuduvad andmed DS SE juhtude osas

Sünnieelsete DS juhtude puhul olid algandmed enamasti puudulikud isikukoodide osas (tabel 7). Puudulikke andmeid hakati otsima iga isiku kohta eraldi, nende leidmiseks töötati läbi kõik paberkandjal arhiveeritud haigusloom. Lõplikult jäi puudu 35 naise isikukoodid, sest need andmed olid Nova Vitas arhiveeritud, kuid arhiiv on hetkel kättesaamatu kuniks arhiivimaterjalid antakse üle Tartu Ülikooli Kliinikumile.

Tabel 7. 2000–2014 DS SE juhtude andmete täielikkus puudulike andmete arvu ja puuduva info osas

Aasta	Juhtude arv aastas	Lõplik puudulike kirjet arv	Puuduva info kirjeldus
2001	7	1	isikukood
2002	12	4	isikukood
2003	17	3	isikukood
2004	15	9	isikukood
2006	31	8	isikukood
2007	30	8	isikukood
2009	34	2	isikukood
2011	27	1	soo tunnus puudub
KOKKU		36	

Puuduvate isikukoodide tõttu ei olnud mõistlik antud töö raames analüüsida DS SE juhtude puhul rasedate keskmist vanust. Samas olid andmed piisavad, et analüüsida DS levimust ja kariotüüpe.

5.1.2. DS sündinud juhtude andmebaas 2000-2014

Algandmete võrdlemise ja puhastamise käigus leiti 2000–2014 aasta kohta 160 isikutunnustega eristatavat kirjet. Andmebaasi kinnitamise aluseks võeti fakt, et juhu kohta peab olema leitav vähemalt lapse või ema nimi, sünniaeg ja/või kariotüüp. Nende tunnuste alusel kinnitus andmebaasi 160 sündinud ja tsütogeneetiliselt tõestatud juhtu. Tabelis 8 on välja toodud andmete kogumise käigus leitud tunnuste absoluutarvud ja protsendid. Kinnitunud juhtude puhul leiti sündimise aasta 160 juhul, ehk 100% ulatuses, isikukoodid olid leitavad 151 juhul, ehk 94%

juhtudest. Sünniaja kohta oli erinevate andmete kokkuvõttes märke 158 juhul, ehk 98,75%, lapse nimi oli tuvastatav samuti 158 juhul, ehk 98,75% ulatuses. 2 juhu puhul lapse nimi ei olnud märgitud, nende puhul oli märgitud ema nimi. DS karüotüüp leiti kõigi kinnitunud juhtude puhul.

Tabel 8. 2000–2014 Eestis tüstogeneetiliselt tõestatud DS sündide juhud tunnuste lõikes

Tunnuse nimi	Täielikud kirjed n (%)	Puudulikud kirjed
Sünniaasta	160 (100)	0
Isikukood	150 (93,75)	10
Sünniaeg	158 (98,75)	2
Lapse nimi ¹	158 (98,75)	2
Karüotüüp	160 (100)	0

¹ Kahel juhul oli leitav vaid ema nimi

5.1.2.1. Puuduvad andmed DS sündide puhul

Puudulikuks jäänud andmed on toodud tabelis 9. Aastal 2000 jäi puudu 2 isikukoodi: juhu tegelikku toimumist kinnitas ühel juhul sünniaeg, karüotüüp ja ema nimi, teisel juhul sünniaeg, nimi, karüotüüp. 2001 ja 2002. aasta andmete osas jäi puuduvaks kokku 5 lapse isikukood, kuid juhu toimumist kinnitasid lapse nimi, sünniaeg, karüotüüp ja ema nimi. Aastal 2006 jäid puudulikuks kahe juhu andmed – ühel juhul ei olnud leitav lapse isikukood, aga leitav oli sünnikuupäev, karüotüüp ja ema nimi, teisel juhul jäi andmetest puudu lapse isikukood. 2007 jäi puudulikuks 1 isikukood, kuid olemas olid sünnikuupäev, nimi, karüotüüp.

Tabel 9. DS Sündide puudulikud andmed aasta, juhtude arvu ja puuduva info kirjelduste lõikes

Aasta	Puudulike kirjete arv	Puuduva info kirjeldus	Info, mis kinnitab juhu tegelikku toimumist
2000	2	lapse isikukood, lapse nimi	sünniaeg, karüotüüp, ema nimi/nimi
2001	2	lapse isikukood	sünniaeg, nimi, karüotüüp
2002	3	lapse isikukood	nimi, karüotüüp, ema nimi
2006	2	lapse isikukood, lapse nimi	sünnikuupäev, karüotüüp, ema nimi
2007	1	lapse isikukood	sünnikuupäev, nimi, karüotüüp

Antud andmed olid piisavad, et arvutada DS levimust aastatel 2000–2014 ning analüüsida karüotüüpe.

5.1.2.2. Sünnieelsete ja sündinud DS juhtude kattumine

Andmete töötlemise käigus leiti 3 kirjet (2007, 2012, 2013), mille juurde oli tehtud lisamärke viitega, et SE diagnoositud DS rasedus ei ole katkestatud. Need juhud võrreldi olemasolevate isikuandmete põhjal sündinud juhtudega ning eemaldati hilisema andmeanalüüsi jaoks SE juhtude andmetest. Sündinud DS juhtudest eemaldati enne andmeanalüüsi üks juht 2011. aastast, kuna tegemist ei olnud Eesti kodanikuga. Sündinud juhtude hulgast ei eemaldatud ühte juhtu, millel oli märged, et laps sündis välisriigis, kuna tegemist on Eesti kodanikuga ning välistatud ei ole perekonna tagasipöördumine Eestisse.

Seega on 2000-2014 tõestatud Eestis 345 sünnieelset DS juhtu, levimuse arvutamise juhtudesse jäeti andmeanalüüsiks 342 juhtu. Sünnijärgselt on tõestatud 160 DS juhtu, andmetest eemaldati enne andmeanalüüsi 1 juht, kes oli teadaolevalt välisriigi kodanik.

5.2. DS levimus Eestis aastatel 2000–2014

Eestis on ajavahemikul 2000–2014 tsütogeneetilisel tõestatud 501 DS juhtu. Tabelis 10 on toodud välja DS SE ja DS sündide juhud iga aasta kohta absoluutarvudes ja protsendina kogujuhtude suhtes.

Tabel 10. DS SE ja DS sünnid Eestis 2000–2014, absoluutarv ja %

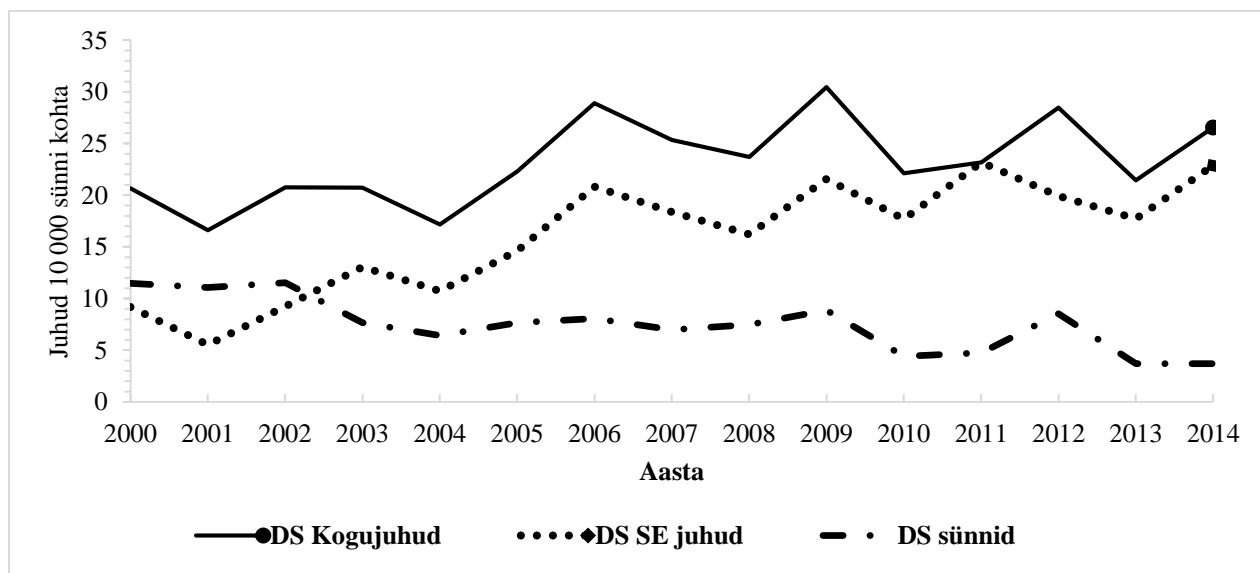
Aasta	SE juhud n (%)	DS sünnid n (%)	DS juhud kokku n
2000	12 (44,4)	15 (55,6)	27
2001	7 (33,3)	14 (66,7)	21
2002	12 (44,5)	15 (55,5)	27
2003	17 (62,9)	10 (37,1)	27
2004	15 (62,5)	9 (37,5)	24
2005	21 (65,6)	11 (34,4)	32
2006	31 (72,0)	12 (28,0)	43
2007	29 (72,5)	11 (27,5)	40
2008	26 (68,4)	12 (31,6)	38
2009	34 (70,8)	14 (29,2)	48
2010	28 (80,0)	7 (20,0)	35
2011	27 (79,5)	7 (20,5)	34
2012	28 (70,0)	12 (30,0)	40
2013	24 (82,8)	5 (17,2)	29
2014	31 (86,1)	5 (13,9)	36
KOKKU:	342 (68,3)	159 (31,7)	501

Tabelis 11 ja joonisel 9 on kujutatud sünnieelsed ja sündinud juhud 10 000 sünni kohta ning DS üldlevimus. 2000. aastal oli DS sündide arv Eestis 10 000 elussünni kohta 11,5 (95% UI 6,4–18,9) ning aastaks 2014 oli see 3,7 (95% UI 1,2–8,6). Tulemustest on näha, et sündinud juhtude levimus absoluutarvuna langeb, kuid statistiliselt ei ole muutus erinev.

DS üldlevimus jäi 2000–2014 aastate lõikes vahemikku 16,6 (95% UI 10,3–25,4)–30,4 (95% UI 22,4–40,4) juhtu 10 000 sünni kohta. Keskmise DS levimus aastatel 2000–2014 on sündide puhul 7,4 (95% UI 6,3–8,7) ning üldlevimus (DS SE + sündinud DS juhud) on Eestis 23,4 (95% UI 21,4–25,5) juhtu 10 000 sünni kohta. DS SE ja DS sünnijärgselt diagnoositud juhtude arv on statistiliselt oluliselt erinev ($p < 0,001$).

Tabel 11. Aastate 2000–2014 Eesti DS sünnieelsed (SE) ja sündide juhud 10 000 elussünni kohta

Aasta	10000 elussünni kohta (95% UI)		
	SE juhud	DS sünnid	DS kogujuhud
2000	9,2 (4,7–16,0)	11,5 (6,4–18,9)	20,7 (13,6–30,0)
2001	5,5 (2,2–11,4)	11,1 (6,0–18,6)	16,6 (10,3–25,4)
2002	9,2 (4,8–16,1)	11,5 (6,4–19,0)	20,8 (13,7–30,2)
2003	13,0 (7,6–20,9)	7,7 (3,7–14,1)	20,7 (13,6–30,1)
2004	10,7 (6,0–17,7)	6,4 (2,9–12,2)	17,1 (11,0–25,5)
2005	14,6 (9,0–22,4)	7,7 (3,8–13,7)	22,3 (15,2–31,5)
2006	20,8 (14,1–29,6)	8,0 (4,2–14,0)	28,9 (20,9–38,9)
2007	18,4 (12,3–26,4)	7,0 (3,5–12,5)	25,3 (18,1–34,5)
2008	16,2 (10,6–23,8)	7,5 (3,9–13,1)	23,7 (16,8–32,5)
2009	21,6 (14,9–30,1)	8,9 (4,8–14,9)	30,4 (22,4–40,4)
2010	17,7 (11,7–25,6)	4,4 (1,7–9,1)	22,1 (15,4–30,7)
2011	23,2 (16,0–32,4)	4,8 (1,9–9,8)	23,2 (16,0–32,4)
2012	19,9 (13,2–28,8)	8,5 (4,4–14,9)	28,4 (20,3–38,7)
2013	17,7 (11,4–26,4)	3,7 (1,2–8,6)	21,4 (14,3–30,8)
2014	22,9 (15,5–32,5)	3,7 (1,2–8,6)	26,6 (18,6–36,8)



Joonis 9. DS levimus Eestis aastatel 2000–2014, 10 000 sünni kohta

Eraldi vaadeldi juhtusid sugude lõikes. Tabelis 12 on välja toodud soolised võrdlused DS SE ja sündide osas. 2011 aastas on üks puudulik juht, kus ei olnud märgitud soo tunnust, seega on

andmeanalüüsis kasutatud 500 juhtu. Poisslapsi oli kokku 281 juhtu, ehk 56,2% ning tütarlapsi 219 juhtu ehk 43,8%. Sünnieelselt on diagnoositud 199 poisslast (70,82%), sündinud on 82 poisslast (29,18%). Tüdrukutest on sünnieelselt diagnoositud 142 (64,85%) ning sündinud on 77 (35,15%). Sünnieelselt ja sünnijärgselt diagnoositud DS laste jaotus ei ole sugude lõikes statistiliselt erinev ($p=0,15$).

Tabel 12. DS juhud sugude lõikes

Aasta	Poisid			Tüdrukud		
	SE n	Sünd n	Kokku	SE n	Sünd n	Kokku
2000	9	5	14	3	10	13
2001	5	8	13	2	6	8
2002	8	7	15	4	8	12
2003	10	8	18	7	2	9
2004	8	6	14	7	3	10
2005	10	4	14	11	7	18
2006	17	9	26	14	3	17
2007	19	5	24	10	6	16
2008	15	3	18	11	9	20
2009	20	7	27	14	7	21
2010	17	5	22	11	2	13
2011	11 ¹	4	15	15	3	18
2012	18	7	25	10	5	15
2013	14	2	16	10	3	13
2014	18	2	20	13	3	16
KOKKU	199(70,8%)	82(29,2%)	281(56,2%)	142 (64,8)	77 (35,1)	219 (43,8)

¹ 2011 on ühe juhu puhul sootunnust teadmata.

Järgnevalt analüüsiti DS SE ja sündinud juhtusid kariotüüpide lõikes, tulemused on näha tabelis 13. DS regulaarne trisoomia esines aastatel 2000–2014 94,6% juhtudest, mosaiiksust esines 2,2% juhtudest ning translokatsiooni esines 3,2% juhtudest.

Tabel 13. 2000–2014 aasta DS SE ja sündinud juhud kariotüüpide lõikes

aasta	DS SE			DS sündid			Kokku		
	regulaarne	mosaiiksus	trans- lokatsioon	regulaarne	mosaiiksus	trans- lokatsioon	regulaarne	mosaiik	trans- lokatsioon
2000	12			14		1	26		1
2001	7			14			21		
2002	11		1	15			26		1
2003	16		1	9		1	25		2
2004	14		1	8		1	22		2
2005	20	1		11			31	1	
2006	31			11	1		42	1	
2007	27	2		10		1	37	2	1
2008	24	2		11		1	35	2	1
2009	33		1	14			47		1
2010	26	1	1	7			33	1	1
2011	24	2	1	7			31	2	1
2012	27		1	10		2	37	1	2
2013	22		2	4	1		26	1	2
2014	30		1	5			35		1
KOKKU	324	8	10	150	2	7	474	11	16
%							(94,6% ¹)	(2,2% ¹)	(3,2% ¹)

¹Sageduse % on arvatatud kogu juhtude hulgast.

5.3. Võrdlus DS riikliku statistikaga TAI ja WHO andmebaasis olevate Eesti andmetega

Analüüsi tulemusi võrreldi TAI andmetega: Downi sündroom Q90, esmashaigusjuhud soo ja vanuserühma järgi, alla 1 aastased lapsed 2000–2014. Andmed saadi TAI tervisestatistika osakonnast ning võrreldi ka TAI kodulehel vabalt kättesaadavate andmetega. TAI andmebaasis on lisatud andmete juurde täpsustus, et kuna esmashaigusjuhtumite kohta ei ole andmed isikupõhised, vaid põhinevad agregeeritud aruannetel, siis on võimalik haigusjuhtude topeltregistreerimine erinevate tervishoiuasutuste poolt. Andmed omavahel ei kattunud, omavahel kattusid TAI tervisestatistika osakonna ja kodulehe andmed.

Lisaks võrreldi käesoleva töö tulemusi ka TAI poolt WHO-le esitatavate andmetega andmebaasis: *E 045803.T, Congenital malformations diagnosed within first year of life, number of births with Down syndrome*. Samuti ei ühti käesoleva töö tulemused WHO andmetega.

Tabelis 14 on välja toodud erinevused ja kattuvused TAI ja WHO andmetega, eraldi veergu on toodud erinevus juhtude arvus käesoleva töö andmetest. Selle alusel kattuvad DS sündide andmed omavahel vaid 2009. aastal. TAI andmetega võrreldes on kõigil teistel aastatel erinevus vähemalt ühe juhu võrra suurem või väiksem, kõige suurem erinevus on aastal 2003, kus on TAI andmetes 6 juhtu vähem ning 2010, kus on TAI andmetes 9 juhtu rohkem. TAI ja käesoleva uuringu juhtude kogusumma erineb 14 juhu võrra – kokku on TAI andmetel sündinud 2000-2014 aastal 14 DS last rohkem. Erinevus WHO andmetega ei ole koguarvus väga suur (2 juhtu vähem), kuid omavahel ei kattu 8 aasta andmed. Erinevus on aastates 2000, 2003, 2004 2005, 2006, 2007, 2010, 2013, kus on igas aastas registreeritud 1 sünd rohkem või vähem.

Tabel 14. DS sündid võrdluses TAI ja WHO andmetega

Aasta	Käesolevas töös DS	DS sündid TAI andmebaasis ¹		WHO-le esitatud Eesti DS	
	sündid			sündid ²	
	N	N	Erinevus	N	Erinevus
2000	15	16	+1	14	-1
2001	14	7	-4	14	0
2002	15	16	+1	15	0
2003	10	4	-6	9	-1
2004	9	6	-3	10	+1
2005	11	10	-1	10	-1
2006	12	15	+3	11	-1
2007	11	9	-1	12	+1
2008	12	16	+4	12	0
2009	14	14	0	14	0
2010	7	16	+9	8	+1
2011	7	11	+4	7	0
2012	12	15	+3	12	0
2013	5	9	+4	4	-1
2014	5	9	+4	5	0
KOKKU	159	173	+14	157	-2

¹ Tervishoiuteenuse osutaja poolt registreeritud esmashaigusjuhud alla 1 aastaste laste puhul.

² TAI esitatud andmed WHO-le DS sündide kohta Eestis

Eraldi võrreldi ka DS levimuse andmeid antud töö tulemuste osas TAI ja WHO andmetega. Tulemused on toodud tabelis 15. Kuna juhtude arv on väike, siis ei ole andmete erinevus statistiliselt oluline.

Tabel 14 DS levimuse võrdlus käesoleva töö, TAI ja WHO andmetega.

Aasta	Käesoleva töö DS levimus	Levimus TAI andmetel	Levimus WHO andmetel
2000	11,5 (6,4–18,9)	12,2 (6,7–19,9)	10,7 (5,9–18,0)
2001	11,1 (6,0–18,6)	5,5 (2,2–11,4)	11,0 (6,0–18,6)
2002	11,5 (6,5–19,0)	12,3 (7,0–19,9)	11,5 (6,5–19,0)
2003	7,7 (3,7–14,1)	3,0 (0,8–7,8)	6,9 (3,1–13,1)
2004	6,4 (2,9–12,2)	4,3 (1,6–9,3)	7,1 (3,4–13,1)
2005	7,7 (3,8–13,7)	7,0 (3,3–12,8)	7,0 (3,3–12,8)
2006	8,1 (4,2–14,1)	10,0 (5,6–16,6)	7,4 (3,7–13,2)
2007	7,0 (3,5–12,5)	5,7 (2,6–10,8)	7,6 (3,9–13,2)
2008	7,5 (3,9–13,1)	10,0 (5,7–16,2)	7,5 (3,9–13,1)
2009	8,9 (4,8–14,9)	8,9 (4,8–14,9)	8,9 (4,8–14,9)
2010	4,42 (1,8–9,1)	10,1(5,8–16,4)	5,0 (2,2–10,0)
2011	4,8 (1,9–9,8)	7,5 (3,7–13,4)	4,8 (1,9–9,8)
2012	8,5 (4,4–14,9)	10,6 (6,0–17,6)	8,5 (4,4–14,9)
2013	3,7 (1,2–8,6)	6,6 (3,0–12,6)	2,9 (0,8–7,5)
2014	3,7 (1,2–8,6)	6,6 (3,01–2,6)	3,7 (1,2–8,6)

6. ARUTELU

Käesoleva magistritöö eesmärk oli uurida DS levimust ja juhtude registreerimise praktikat Eestis aastatel 2000–2014, selleks koguti kokku ja ühtlustati erinevate andmeallikate andmed sünnieelselt diagnoositud ja sündinud DS juhtude kohta, loodi DS andmebaas ja analüüsiti DS levimust Eestis. Tulemusi võrreldi DS statistikaga TAI ja WHO andmebaasis olevate Eesti kohta esitatud andmetega.

6.1. DS tsütogeneetiliselt tõestatud juhtude andmebaas 2000–2014

DS on enamlevinud kromosoomhaigus ning teadusuuringutes on tõestatud, et DS isikute varasemalt üsna lühike eluiga pikeneb pidevalt tänu elukvaliteedi tõusule ja paremale sotsiaalsele ja meditsiinilisele abile (15). Seetõttu on kirjanduses leida mitmeid allikaid, mis toovad välja DS registrite ja andmebaaside puudused ning rõhutavad vajadust arendada DS uurimisvõimalusi (3, 30, 48, 49). Ameerikas on WHO andmetel DS isikute populatsioon tulenevalt üldisest rahvaarvust väga suur, ulatudes üle 250 000 inimese (2), seetõttu on arusaadav, miks on seal DS isikute andmeid sisaldavatele registritele, andmebaasidele ja teistele uurimisvõimalustele pööratud nii suur tähelepanu.

Selleks, et saada võimalikult täpne ülevaade Eestis 2000–2014 sünnieelsete ja sündinud DS juhtude kohta, alustati käesoleva töö raames 2015. aasta kevadel isikupõhise DS juhtude andmebaasi loomist. Isikupõhiste andmete kogumise vajadust andmete kvaliteedi tagamiseks on varasemalt põhjendanud erinevad Eesti autorid (54, 55). Sama vajadust kinnitas ka antud teadustöö – andmed, mis ei ole isikupõhised võivad tekitada eksimisi, topeltkirjeid ja muid erisusi andmete analüüsil. DS on küll kõige sagedasemalt esinev kromosoomhaigus, kuid siiski on Eestis DS sündide arv nii väike, et iga viga algandmetes võib oluliselt mõjutada epidemioloogiliste näitajate tulemust.

Andmete täiuslikkuse tagamiseks kasutati aktiivse päringu meetodit, mille kohaselt võrreldi andmeid ka teiste usaldusväärsete allikatega - näiteks paberkandjal ravilood ja laboritabelid (56). Topeltkirjete vältimiseks ja andmete täiuslikkuse tagamiseks oli vajalik leida täpsed isikuandmed (55), selleks võrreldi SE juhtude puhul TÜK GK Tartu ja AS Nova Vita andmeid – ainult nende asutuste laborid teevad Eestis DS kinnitamiseks tsütogeneetilisi analüüse. Tulemustest selgus, et 2000–2014 tsütogeneetiliselt tõestatud DS SE juhud jagunesid asutuste lõikes järgmiselt: 154 (44,6%) juhtu on tõestatud AS Nova Vita laboris ning 191 (55,4%) juhtu on tõestatud TÜK GK laboris.

Asutuste andmed olid suures osas digitaalsed, kuid isikukode tuli lisaks otsida ka paberkandjatelt. DS sündide andmed tuli koguda, võrrelda ja puhastada TÜK GK Tartu ja TÜK GK Tallinna filiaali andmete põhjal. Andmete võrdlemine, puhastamine ja sarnaste tunnuste alusel ühtlustamine oli aeganõudev protsess, kuid tagas andmete võimalikult suure täpsuse – SE juhtudes said kõigi leitud juhude tunnused kirjeldatud vähemalt 89,8% ulatuses. Puudulikeks kirjeteks jäi 35 juhtu, mille puhul ei olnud võimalik leida isikukode, kuid kõigi juhtude puhul on olemas nimi ja teised juhtu kinnitavad tunnused. Sündinud juhtude puhul jäi puudu 10 isikukoodi, mille leidmine oleks hiljem vajalik, et teha linkimist teistesse andmebaasidesse. Tunnused olid kirjeldatud vähemalt 93,7% ulatuses. Hilisem isikukoodide linkimine annab võimaluse rakendada Eesti oludele vastavaid DS populatsioonipõhiseid uuringuid ja arendada uurimisega seotud ressursse (3, 41).

Igal riigil on vaja meditsiini ja sotsiaalteenuste arendamiseks teada, kui palju on vastavat haigusgrupi esindajaid, selleks on vaja täpseid andmebaase. Täpsemate andmete vajadust kromosoomhaiguste esinemise osas on eraldi rõhutatud ka EHK 2007 tellitud auditis (41). Kuna töö käigus loodud SE ja sündide andmebaasid olid isikustatud, siis oli enne andmeanalüüsi võimalik eraldada kirjed, mis oleks mõjutanud tulemuste objektiivsust. 3 SE kirje juures oli märge, et rasedust jätkati, seega oli oluline võrrelda kirjeid sündinud juhtudega ning eemaldada kattuvad andmed andmeanalüüsi andmetest, et vältida topeltjuhtude tekkimist. Samuti andis isikupõhine andmebaas võimaluse eraldada andmeanalüüsiks juhud, mille kohta oli märge, et tegemist ei ole Eesti kodanikuga ning samas jätta andmete hulka juht, mille kohta oli märge, et laps on sündinud välisriigis.

SE juhtude andmebaasi loomise tulemusena leiti 345 isikuandmete ja loote kariotüübi kirjeldusega eristatavat juhtu. Leitud andmete alusel oli võimalik analüüsida juhtusid aastate lõikes, samuti DS kariotüüpe ja võrrelda SE DS juhtusid sooliste tunnuste alusel. Kuna DS SE juhtudest 3 puhul oli märge, et rasedust jätkati, siis võrreldi ka need juhud sündinute andmetega ning eemaldati andmeanalüüsist. Andmeanalüüsist eemaldati ka üks sündinud juht, sest tegemist ei olnud Eesti kodanikuga.

Lõplik andmebaas koosnes 342 SE ja 159 sündinud DS juhust. See andis võimaluse edasiseks andmeanalüüsiks DS levimuse leidmiseks.

6.2. DS levimus Eestis aastatel 2000–2014

Uuringu tulemusel selgus, et Eestis on ajavahemikul 2000–2014 tsütogeneetiliselt tõestatud 342 DS SE juhtu, mille puhul ei ole ühtegi viidet, et rasedust oleks jätkatud. 342 juhtu moodustab 68,3% DS kogujuhtude arvust. Aastatel 2000–2014 on DS sündide koguarv 159 last, moodustades 31,7% kogujuhtudest.

Uuringu tulemusel selgus, et sünnieelsete juhtude arv 10000 elussünni kohta jääb aastate lõikes vahemikku 5,5 (95% UI 2,2–11,4) – 23,2 (95% UI 15,5–32,5). Sünnieelselt tsütogeneetiliselt tõestatud juhtude arv ajas pidevalt tõuseb ning muutus on statistiliselt oluline. Võib arvata, et muutus on tingitud paremast ja efektiivsemast sünnieelsest diagnostikast. SE diagnostika on mõjutanud oluliselt DS sünde kogu Euroopas, Prantsusmaal, Hispaanias ja Šveitsis on hinnanguliselt 80% DS juhtudest diagnoositud sünnieelselt (30). Antud andmetest eristuvad aga Malta ja Iirimaa tulemused, sest seal on endiselt abort keelatud, kuigi Iirimaal sünnieelset diagnostikat tehakse (30). Käesoleva uuringu DS SE ja DS sünnijärgselt diagnoositud juhtude arv on statistiliselt oluliselt erinev ($p < 0,001$).

DS sündide arv 10 000 elussünni kohta jääb vahemikku vahemikku 11,5 (95% UI 6,4–18,9) – 3,7 (95% UI 1,2–8,6). Tulemustest on näha, et sündide juhud absoluutarvuna langevad, kuid statistiliselt ei ole muutus erinev. Samad tulemused on välja toodud EUROCAT andmetel tehtud uuringus – DS elussündide levimus ei ole 1990–2009 aastate jooksul oluliselt muutunud, sündide arv on püsinud stabiilne (30).

Keskmine DS levimus aastatel 2000–2014 on sündide puhul 7,4 (95% UI 6,3–8,7) ning üldlevimus (SE + sündinud DS juhud) on Eestis 23,4 (95% UI 21,4–25,5) juhtu 10 000 sünni kohta. Esimeses Eesti DS levimuse uuringus olid uuritavad jaotatud kahte gruppi – lapsed, kes olid sündinud aastatel 1990–1994, sest sel ajal veel sünnieelset diagnostikat Eestis ei tehtud ja teised DS lapsed, kes olid sündinud 1995–2003 (5). Elussündide levimus oli siis neis kahes grupis vastavalt 12,5 ja 10,9 juhtu 10 000 sünnile (5). Võrreldes käesoleva töö tulemusi Eestis 1990–2003 uuritud DS levimusega, kus elussündide keskmine oli 11,7 juhtu 10 000 sünnile (5), on 2000–2014 keskmine juhtude arv kahanenud 7,4 (95% UI 6,3–8,7) juhule 10 000 sünnist. Erinevus võib olla tingitud täpsematest algandmetest, kuid pigem on seletatav sünnieelse diagnostika arenguga, sest 1995–2006 ei olnud sõeluuring kõigile rasedatele kättesaadav (5) ja aastatel 1996–2006 oli rasedate hõlmatus sõeluuringutega vaid 54% (37). Ka esimese uuringu tulemustes on näha DS sündide vähenemine – 1995–1998 oli levimus 12,5 – siis sünnieelset diagnostikat Eestis ei tehtud (5). 1999–2003 oli levimus langenud 10,9 juhule 10 000.

EUROCAT andmetel oli 2008–2012 Euroopas keskmine levimus 10,19 DS sündi 10 000 sünni kohta ning koos sünnieelsete juhtudega oli levimus 23,0 juhtu 10 000 sünni kohta (4). Seega on Eestis sündide arv pisut madalam Euroopa keskmisest, kuid üldlevimus on samasugune. Väiksem sündide arv võib olla tingitud asjaolust, et Eestis siiski enamus DS SE lootega rasedusi katkestatakse. Teadlike DS sünnitajate hulk on marginaalne – käesoleva uuringu puhul 3 juhtu 159 sünnist ehk 1,8%, kuid uuring tõi välja, et ka Eestis on naised hakanud teadlikud sünnitama DS diagnoosiga last, seega on vajalik pöörata erilist tähelepanu ajakohaste infomaterjalide kättesaadavusele (15, 30, 33, 47).

Sünnieelsete juhtude epidemioloogilist uuringut Eestis varem läbi viidud ei ole.

Sugude lõikes analüüs näitas, et sünnieelselt diagnoositakse 70,8% DS poisslastest ning sünnib 29,2%, tütarlaste puhul diagnoositakse sünnieelselt pisut vähem juhtusid – 64,8% ning sünnib 35,1% juhtusid. Sünnieelselt ja sünnijärgselt diagnoositud DS laste jaotus ei ole sugude lõikes statistiliselt erinev ($p=0,15$). 1990–2003 Eestis läbiviidud DS levimuse uuringus leiti, et DS poisslapsi on pisut rohkem, kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline (5).

Kariotüüpide võrdlusel on käesoleva töö tulemus samaväärne eelnevalt kirjanduses toodule – 94,6% juhtudest on regulaarne trisoomia, mosaiiksust esineb 2,2% DS juhtudest ning translokatsiooni 3,2% juhtudest. 1990–2003 DS levimuse uuringu võrdlusega on tulemus samuti samaväärne – siis oli regulaarse trisoomia esinemine 90,4% juhtudest, translokatsiooni esinemine 6,3% juhtudest ning mosaiiksust 2,9% juhtudest (5).

6.3. Võrdlus DS riikliku statistikaga TAI ja WHO andmebaasis olevate Eesti andmetega

Euroopas kogub DS andmeid EUROCAT, mis sisaldab 43 registrit 23 riigist. EUROCAT andmebaasiga ei ole liitunud Eesti, Läti, Leedu, samas mõnedest riikidest on liitunud mitmete regioonide andmekogud (4).

Eestis on kogutud andmeid TÜK GK Tartu poolt ning edastatud need TAI-le ja läbi TAI WHO-le. Käesoleva töö käigus kogutud andmete ja varasemate mitteisikupõhiste andmete võrdlus DS sündide kohta tõestab, et andmete kogumisel mitteisikupõhiselt on eksimise võimalus väga suur (54, 55). TAI andmebaasis olevad juhtude kirjed ühtisid antud töö käigus kogutud andmetega (2000–2014) vaid 1 aasta lõikes, samuti ei ühti antud töö tulemused ja TAI poolt WHOle edastatav riiklik statistika. Kahetsusväärne on, et omavahel ei ühti ka TAI kodulehelt kättesaadav avalik statistika ning WHO-le esitatav statistika DS-i uute juhtude kohta. Vahed ei ole statistiliselt

olulised, kuid arvestades, et DS sündi on Eestis viimastel aastatel alla 15 juhu, siis peaks olema arvestus nende osas täpsem.

Arusaadavalt ei ole Eestil vajadust DS populatsioonipõhise riikliku registri või spetsiifiliste uuringuplaanide järele, kuid täpne informatsioon DS isikutest peaks olema ka Eestis krooniliste haigete jälgimist ja sekkumist planeerivatel ja korraldavatel asutustel.

Käesoleva uuringu nõrgad küljed

SE DS juhtude andmebaasis jäi puudulikuks 30 juhul. Need tuleks edaspidi lisada kui Nova Vita arhiveeritud andmetele tekib ligipääs. See annaks võimaluse analüüsida SE DS rasedate vanuselist jaotust. Euroopa andmetel põhinev DS levimuse uuring väidab, et rasedate vanus on oluliselt tõusnud, seega on oluliselt tõusnud ka DS risk (30). Oluline roll on ka DS SE algandmete kaheldaval kvaliteedil kariotüüpide osas. DS sündide puhul ilmnes kariotüübi valesti märkimist (47XY,+21- tüdruklaps või 47XX,+21- poisslaps), kuid seda oli võimalik isikukoodi esimese numbriga võrreldes täpsustada ja vajadusel parandada. Seega võib olla, et vigu on tekkinud ka sünnieelsete juhtude kariotüüpides soo kirjapanemisel. Samuti on uuringu nõrkuseks puuduvad andmed võrreldes teiste maade andmekogudega. Eestis ei tehta surnult sündinud või sünnitusel surnud imikutele geneetilist analüüsi, seega võib olla nende hulgas ka DS isikuid. Paljudes Euroopa ja Ameerika andmekogudes on need juhud ka kirjeldatud.

Lisaks ei saa olla 100% kindel, et kõik DS lapsed, kes on sündinud vahemikus 2000–2014 on tsütogeneetiliselt tõestatud diagnoosiga, see tõenäosus on suhteliselt väike, kuid siiski on teoreetiliselt võimalik, kui mõni DS laps ei ole mingisugustel põhjustel jõudnud geneetikute või lastearstide konsultatsioonile ning seetõttu on tsütogeneetiline uuring tegemata.

Käesoleva uuringu tugevad küljed

Levimuse analüüsimise algandmed on pärit isikustatud andmetest ja topeltjuhtude esinemise võimalus on seega viidud minimaalseks. Uuringu tulemuste olulisuseks saab pidada ka võimalust, et edaspidi on võimalik isikupõhiseid andmeid kasutada algandmetena mitmeteks uuringuteks. Sündinud DS isikute isikukoodi põhjal on võimalik teha linkimist teiste andmekogudega ning analüüsida DS isikute sotsiaaldemograafilist tausta, kasutatud tervishoiuteenuseid või sekkumisi, sotsiaal- ja tervishoiuteenuste tulemuslikkust ja muud. DS sündide puhul ei ole samuti paljudel juhtudel märget ema vanuse kohta, seega on vajalik emade vanuselise jaotuse analüüsimiseks linkida DS laste isikukoodid sünniregistriga. Kuna teaduskirjanduses tuuakse DS ainsa kindla riskitegurina välja ema vanus (22, 24) ja aastal 2005 avaldatud teadusuuringu tulemuste põhjal on teada, et mõnedes riikides on seoses vanemate naiste sünnitamisega DS üldine leivus tõusnud

rohkem kui 2 korda (31), siis oleks vajalik ka Eesti DS juhtude osas läbi viia DS lootega rasedate ja DS sündinud laste emade vanuselise jaotuse analüüs ning võrrelda seda üldise sünnitusea tõusuga.

7. JÄRELDUSED JA ETTEPANEKUD

1. Magistritöö tulemusena valmis isikupõhine andmebaas DS SE ja DS sündide juhtudest aastatel 2000–2014. Andmebaas säilitatakse TÜK GK Tartu arhiivis. DS SE ja DS sündide andmed ei olnud TÜK GK Tartu, TÜK GK Tallinna filiaali ja AS Nova Vita kogudes ühtlased ning vajasis olulist täiendamist.
2. DS üldlevimus Eestis aastatel 2000–2014 on 23,4 juhtu 10 000 sünnile, see on sama suur kui kirjanduses toodud. DS sündide arv ajas kahaneb, sünnieelselt diagnoositud DS juhtude arv ajas kasvab. Tüstogeneetiliste alavormide proportsioonid on samad nagu rahvuvahelistes uuringutes on varasemalt kirjeldatud.
3. Magistritöö tulemusel leitud juhtude isikupõhised absoluutarvud on täpsemad kui TAI ja WHO andmebaasides leitavad andmed Eestis sündivate DS laste kohta.

Käesoleva töö tulemusel tehakse alljärgnevad ettepanekud:

1. Ühtlustada samadel põhimõtetel ka enne 2000 aastat tsütogeneetiliselt tõestatud DS SE ja DS sündinud juhtude andmed.
2. Leida võimalus koguda juhupõhiselt võimalikult täpsed andmed ka sõeluuringute tulemuste kohta, see võimaldaks analüüsida sõeluuringute avastamis- ja valepositiivsuse määrasid.
3. Jätkata samadel põhimõtetel andmete kogumist ka peale 2014 aastat.
4. Parandada TAI ja WHO statistika andmed vastavalt käesoleva isikupõhise uuringu tulemustele.
5. Leida võimalus DS SE puuduolevate isikukoodide või rasedate sünniaegade leidmiseks AS Nova Vita arhiivist ning analüüsida DS rasedusega naiste vanuselist struktuuri.
6. Linkida DS sündinud laste isikukoodid sünniregistri andmetega ning teostada emade vanuselise struktuuri analüüs.
7. Sünniregistri andmete põhjal viia läbi uuring, mis võimaldaks analüüsida DS lapse ja tema vanemate sotsiaaldemograafilist tausta, raseduse ja sünnituse kulgemisega seotud infot ja lapse tervises seisundit sünni hetkel. Saadud tulemuste najal oleks võimalik planeerida teaduspõhiseid sekkumisi DSiga isikute ja nende perede elukvaliteedi tõstmiseks.

8. KASUTATUD KIRJANDUS

1. Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Etudes chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. C R Acad Sci 1959;248:1771–2.
2. World Health Organization, Genomic Recourse Center.
(www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index1.html)
3. Rasmussen SA, Whitehead N, Collier SA et al. Setting a public health research agenda for Down syndrome: summary of a meeting sponsored by the Centers for Disease Control and Prevention and the National Down Syndrome Society. Am J Med Genet A 2008;12: 2998–3010.
4. EUROCAT (www.eurocat-network.eu/aboutus/memberregistries).
5. Reimand T, Õunap K, Zordania R et al. Descriptive epidemiology of Down syndrome in Estonia. Paediatr Perinatal Epidemiol 2006;20:512–9.
6. RHK 10 Rahvusvaheline haiguste klassifikatsioon. www.sm.ee. Sotsiaalministeerium.
7. Clarke CM, Edwards JH, Smallpeice V. 21 trisomy/normal mosaicism in an intelligent child with some mongoloid characters. Lancet 1961;13:1028–30.
8. Polani PE, Briggs JH, Ford CE et al. A mongol girl with 46 chromosomes. Lancet 1960;2:721–4.
9. Mikkelsen M. Down syndrome: cytogenetic epidemiology. Hereditas 1977; 86:45–50.
10. Egan JF, Benn PA, Zelop CM et al. Down syndrome births in the United States from 1989 to 2001. AM J Obstet Gynecol 2004;191:1044–8.
11. Tolmie JL. Down syndrome and other autosomal trisomies. Emery And Rimoin's principles and practice of medical genetics. 4th ed. London: Churchill Livingstone 2002. p.1129–52.
12. Rex AP, Preus M. A Diagnostic index for Down syndrome. J Pediatr 1982;6:903–6.
13. Reimand T, Uibo O, Zordania R et al. Downi sündroom Eestis. Eesti Arst 2006;85:78–83.
14. Reimand T, Grünberg H, Uibo O et al. Downi sündroomiga isikute meditsiinilise käitluse juhend. Eesti Arst 2006:720–5.
15. Weijerman ME, de Winter JP. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. Eur J Pediatr 2010;169:1445–52.
16. Glasson EJ, Jacques A, Wong K et al. Improved survival in Down syndrome over the last 60 years and the impact of perinatal factors in recent decades. J Pediatr 2016;169:214–220.
17. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. Lancet 2002; 359:1019–25.
18. Baird PA, Sadovnick AD. Life tables for Down syndrome. Human Genetics 1989;82:291–2.
19. Weijerman ME, Furth AM, Von Noordeggraaf A. Prevalence, neonatal characteristics and first-year mortality of Down syndrome: a national study. J Pediatrics 2008;152:15–9.
20. Roizen NJ, Patterson D. Down syndrome. Lancet 2003;362:1281–9.

21. Mayor S. Parents of people with Down syndrome report suboptimal care. *BMJ* 1999;13;318: 675.
22. Penrose LS. The relative effect of paternal and maternal age in mongolism. *Eugen Rev* 1933: 219–24.
23. McDonald AD. Thyroid disease and other maternal factors in mongolism. *Can Med Assoc* 1972;106:1085–9.
24. Aagesen L, Grinsted J, Mikkelsen M. Advanced grandmaternal age on the mother's side—a risk of giving rise to trisomy 21. *Ann Hum Genet* 1984;48:297–301.
25. Källén K. Down syndrome and maternal smoking in early pregnancy. *Genet Epidemiol* 1997;14: 77–84.
26. Källén K. Parity and Down syndrome. *Am J Med Genet* 1997;70:196–201.
27. Torfs CP, Christianson RE. Effect of maternal smoking and coffee consumption on the risk of having a recognized Down syndrome pregnancy. *Am J Epidemiol* 2000;152:1185–91.
28. De Souza E, Alberman E, Morris JK. Down syndrome and paternal age, a new analysis of case-control data collected in the 1960s. *Am J Med Genet A* 2009;149:1205–8.
29. Yang M, Gong T, Lin X et al. Maternal gene polymorphism involved in folate metabolism and the risk of having Down syndrome offspring: a meta-analysis. *Mutagenesis* 2013;28:661–71.
30. Loane M, Morris JK, Addor MC et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 2013;21:27–33.
31. Dolk H, Loane M, Garne E et al. Trends and geographic inequalities in the prevalence of Down syndrome in Europe, 1980–1999. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2005;53:87–95.
32. Resta RG. Changing demographics of advanced maternal age (AMA) and the impact on the predicted incidence of Down syndrome in the United States: implication for prenatal screening and genetic counseling. *Am. J. Med Genet A* 2005;133:31–36.
33. Sünnieelne diagnostika. Metoodiline juhend. Eesti Naistearstide Seltsi Teataja 2016.
34. Sitska M. Diagnoos enne sünni III. SA Tartu Ülikooli Kliinikum Geneetikakeskus. 2013.
35. SA TÜ Kliinikum <http://www.kliinikum.ee/geneetikakeskus/tsutogeneetika/autosoomide-arvu-muutused/31>.
36. Raseduse katkestamise ja steriliseerimise seadus. 29.01.2015 Riigi teataja RT I 20.02.2015, 11.
37. Sitska M, Reimand T, Muru K. Loote kromosoomihaiguste sünnieelne diagnostika: kokkuvõte II trimestri vereseerumi sõeltesti tulemustest Eestis. *Eesti Arst* 2008;87:31–6.
38. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G et al. Procedure related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:775–7.

39. Mastroiacovo P, Botto LD, Cavalcanti DP et al. Limb anomalies following chorionic villus sampling: a registry based case-control study. *Am J Med Genet* 1992;44:856–64.
40. Invasive prenatal testing for aneuploidy. ACOG practice Bulletin No.88. 2007.
41. Poliitikauuringute keskus Praxis. Pärilike haiguste ennetamise projekt 2003–2007: sünnieelne diagnostika kromosoomihaiguste vältimiseks. SA Poliitikauuringute Keskus Praxis. Tallinn 2007.
42. Eesti Haigekassa www.haigekassa.ee/et/inimesele/haiguste-ennetus.
43. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu. VV Määrus 18.12.2015 nr 138. RT I 22.12.2015,54.
44. Eesti Haigekassa 2011 I poolaasta aruanne.
https://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/2011_06_30_I_poolaasta_aruanne.pdf
45. Gekas J, Gagne G, Bujold E et al. Comparison of different strategies in prenatal screening for Down syndrome: cost effectiveness analysis of computer simulation. *BMJ* 2009;13:338.
46. Sitska M, Kuuse K, Ilisson P et al. Pärilike haiguste sünnieelne diagnostika: Downi sündroomi sõeluuring. *Eesti Arst* 2003;82:192–7.
47. FIGO Committee. Ethical issues in obstetrics and gynecology by the FIGO Committee for the study of ethical aspects of human reproduction and women's health. London. FIGO House, 2012.
48. McCabe LL, McCabe ER. Down syndrome: issues to consider in national registry, research database and biobank. *Mol Genet Metab* 2011;104:10–2.
49. Skotko B. Mothers of children with Down syndrome reflect on their postnatal support. *Pediatrics* 2005;115:64–77.
50. Hopkins P. Down syndrome research made easier by new database. Solutions by The State News.
www.dailytarheel.com/article/2015701/down.syndrome-research-made-easier-by-new-database.
51. Tervise Arengu Instituut www.tai.ee/et/instituut/tutvustus/tervise-arengu-instituut
52. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas.
<http://pxweb.tai.ee/esf/pxweb2008/dialog/statfile2.asp>.
53. Isikuandmete kaitse seadus. 15.12.2015. RT I 06.01.2016,10.
54. Valge J, Puur A, Rahu M. Andmekaitse ja teadustöö. *Sirp*. 22. september 2009.
55. Vorobjov S, Rahu M, Rahu K et al. Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmete kvaliteet. *Eesti Arst* 2008;87:608–14.
56. Lang K. Haigusregistri andmekvaliteedi uurimise meetodid. *Eesti Arst* 2003;82:693–8.

Prevalence of Down Syndrome and registration in Estonia between 2000–2014.

Liina Lokko

SUMMARY

Down Syndrome (DS) is one of the most common chromosomal abnormalities caused by extra genetic material in chromosome 21. Estimated incidence rate in Europe is 22–23 cases per 10 000 live births. This master's thesis focused on the prevalence of DS and registration of the syndrome in Estonia between 2000–2014.

The aim of the thesis was to find out the most complete and accurate information about cytogenetically proven DS cases and:

1. create a database by gathering and harmonizing different data source entries about prenatal diagnosis and borne cases;
2. analyse the prevalence of DS between 2000-2014;
3. compare the results of this thesis with national DS statistics in the Institute for Health Development (TAI) database and World Health Organization (WHO) data about DS cases in Estonia.

Methods: the collection of data was carried out with the same characteristics and systematization at Tartu University Clinics Laboratory of Genetic Centre, Genetic Centre Tallinn branch, and AS Vita Nova Clinic using electronic and hard copy data about DS cases.

Total prevalence was calculated as: $\frac{\text{DS prenatal cases} + \text{DS live birth}}{\text{total live birth}} \times 10\,000$

Live birth prevalence per 10 000 was calculated as: $\frac{\text{DS live birth}}{\text{total live birth}} \times 10\,000$

Statistical analysis was conducted using Stata version 11.0, correlation calculated with Pearson Chi2 test.

Results: the result of the thesis is a personal database of prenatal and born cytogenetically proven DS cases between 2000–2014. From the records of the database, it was concluded that in the years 2000–2014 where 345 cytogenetically proven DS prenatal cases and 165 DS births.

In the study conducted after the removal of overlapping cases it was found that between 2000–2014 total prevalence was 23.4 per 10 000 live births in Estonia. Between 1990–2003 live birth prevalence was 11.7 cases of DS per 10 000 live births, between 2000 and 2014 it had fallen to 7.4 cases per 10 000 births. The assumption can be made, that better access to prenatal diagnostics and screening has had an impact on the number of births of DS children, because there is a statistically

significant correlation between the frequency of prenatally diagnosed cases and born cases ($p < 0.001$). Between 2000–2014 DS regular trisomy formed 94.6% of the cases, mosaic 2.2% of the cases and translocation 3.2% of the cases. When comparing the results of the created database with the data of TAI and WHO, it was found that TAI and WHO data are imprecise and vary in most years.

The results of this study showed that if gathering data without subject characteristics there might occur significant mistakes, hence national and international registries might get inaccurate information. On the basis of this work TAI and WHO statistics can be corrected according to the results of this thesis. As DS affects substantially a person's quality of life, it is important to find a way to link personal identification number of DDS children with birth registry data to analyse socio-demographic background and state of health at birth for planning science-based interventions to improve quality of life.

TÄNUAVALDUS

Ma tänan Tiia Reimandit ja Katrin Langi abi ja innustamise eest;
kursusekaaslasi ja õppejõude raske, kuid nauditava õppeprotsessi eest;
oma meest ja lapsi, mõistmise ja toetuse eest. Ilma nendeta see töö ei oleks saanud sündida.

CURRICULUM VITAE

1. Liina Lokko

2. 20.04.1979

4. Vapramäe 21, Elva, 5171186, liina.lokko@gmail.com

5. Otepää Rehabilitatsioonikeskus OÜ

6. Tartu Ülikool, alates 2014, Peremeditsiini ja rahvatervise instituut, magistriõpe
Tallinna Ülikool, 2014, bakalaureusekraad.

7. Keelteoskus: eesti, inglise (C1) vene (B1), soome (B1).

8. Teenistuskäik

2014-	SA Tartu Ülikooli Kliinikum, Eetikakomitee liige
2012-	Otepää Rehabilitatsioonikeskus OÜ, juhatuse liige, tegevjuht
2010-2012	Villa Benita AS, juhatuse esimees, tegevjuht
2010-2012	AS Taastusravikeskus "Sõprus", Nõukogu esimees
2009-2012	Otepää Ravikeskus OÜ, Nõukogu liige
Alates 2006	Sverresson OÜ, juhatuse liige

Erialane enesetäiendus

2013	Tartu Ülikool. Nõustamine ja psühhoteraapia
2012	Tartu Ülikool. Kognitiiv-käitumisteraapia sissejuhatav kursus
2012	LRQA Eesti. ISO9001-2008 siseaudiitorite koolitus
2010-2011	Tallinna Ülikool. Kutseõppe korraldus

Ühiskondlik ja publitsistlik tegevus

2015, 2016	Ettekanne. "Vanemate tunded ja vajadused peale teadasaamist, et lapsel on krooniline haigus". TÜ Kliinikum Eetikakomitee koolitus Multidistsiplinaarne kollegiaalne meeskond abiks patsiendile.
2009-2011	Eesti-Läti Toetusprogramm „Tolerance“ juhtpartneri esindaja
2011	Avaldatud publikatsioon: Lokko L, Reimand T, Talvik T et al. 2011. Minu eriline laps - vastuseid küsimustele. Paar.

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, LIINA LOKKO (sünd.20.04.1979),

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose Downi sündroomi levimus ja registreerimine Eestis 2000-2014, mille juhendajad on Tiia Reimand ja Katrin Lang,

1.1. reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;

1.2. üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

2. Olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

3. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, **26.05.2016**